



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**A INFLUÊNCIA DA SEROTONINA NA FISIOLOGIA DA
DEPRESSÃO**

Trabalho submetido por
Joana Ferreira Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**A INFLUÊNCIA DA SEROTONINA NA FISIOLOGIA DA
DEPRESSÃO**

Trabalho submetido por
Joana Ferreira Santos
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Véronique Harrington Sena

novembro de 2016

Dedicatória

Aos meus **Pais**,

que com o pouco que tinham, sempre nos deram o mundo.

Ao meu **Irmão**,

companheiro de todas as batalhas, e impulsionador de todas as conquistas.

Agradecimentos

Quero, primeiro que tudo, agradecer à Prof. Doutora Véronique Harrington Sena. Foi uma surpresa agradável tê-la como minha orientadora. Não imagino outra pessoa no seu lugar. Teve sempre as melhores palavras de apoio, mostras de enorme profissionalismo, conhecimento e disponibilidade incansável. O meu mais sincero obrigada.

Obrigada a vocês, Pais, que não tendo qualquer tipo de doutoramento, foram indispensáveis na minha formação académica. O farmacêutico pode ser conhecido como “mestre do medicamento”, mas foram vocês que me ensinaram a mestria de cuidar do outro, sempre com a mesma dignidade que esperamos para nós.

Ao meu Irmão, exemplo de perseverança, esforço e dedicação. O ombro amigo, porto-seguro e disciplinador carinhoso (por vezes), a quem nunca quis desapontar.

À Família mais pequena que conheço, mas também a mais unida: a minha. Principalmente a ti, Mariana, responsável por todas as pausas forçadas na elaboração da monografia. A distância, que se podia ter tornado um obstáculo, foi na verdade aquilo que me fez valorizar ainda mais os laços que nos unem. A ti, André, que mesmo longe, também estiveste sempre perto. Obrigada por te teres cruzado comigo e seres o acaso mais reconfortante que tenho.

Aos amigos de sempre. Não imaginam como é gratificante saber que não me acompanharam apenas nesta etapa, mas em todos os momentos da minha vida. Não vos esqueço. A vocês. Os meus.

Aos amigos de curso, companheiros de estudo e (des)ânimo. Fomos sempre mais longe juntos. Obrigada pela partilha desta caminhada de conquistas e de superação pessoal.

Aos estagiários e a toda a equipa da Farmácia Sália e Centro Hospitalar de Setúbal. O reconhecimento pode não ser o fator mais importante na realização profissional, mas vocês são o exemplo vivo de que há quem mereça toda a valorização possível. Obrigada pela paciência e partilha de conhecimento. E, principalmente, pela certeza que me deram de ser esta a profissão que sempre quis. Não vos podia estar mais grata.

Um agradecimento especial a todos aqueles que me acompanharam nestes 5 anos, pois *“se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”*.

Resumo

A depressão é um distúrbio mental que afeta cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo. É estimado que em 2030 será a maior causa de incapacidade, o que faz desta um notório problema de saúde pública. É uma doença multifatorial, sendo que a sua fisiopatologia permanece pouco esclarecida. De todas as hipóteses consideradas, a deficiência de monoaminas e alterações morfológicas de estruturas cerebrais são as mais relevantes.

O sistema serotoninérgico é o principal alvo dos tratamentos farmacológicos atuais. Pesquisas recentes demonstraram que a serotonina (5-HT) não atua diretamente no humor, mas sim no enviesamento negativo do processamento de informação emocional, que predispõe o indivíduo a sofrer de depressão. Foi descoberta ainda uma associação entre a inflamação periférica e a indução da enzima que metaboliza o precursor da 5-HT, o envolvimento da amígdala e do microbiota na depressão.

A fim de contornar a demora na resposta e falha no tratamento, há necessidade de novas descobertas de métodos de tratamento e de marcadores de vulnerabilidade à doença (como o antigénio melanoma gene-D1 e o polimorfismo no gene SLC6A4).

O farmacêutico e demais profissionais de saúde têm um papel essencial na educação do doente quanto à sua depressão, estimulando-o para estratégias que contribuam para uma recuperação mais rápida e eventual prevenção de episódios futuros.

Palavras-chave: Depressão; recetores serotoninérgicos; serotonina; tratamento farmacológico da depressão.

Abstract

Depression is a mental disorder which affects about 350 million people worldwide. It's estimated that in 2030 it will become the leading cause of disability, making this a notorious public health problem. This disease has a multifactorial etiology, and its pathophysiology remains poorly understood. Of all the hypothesis suggested, monoamine-deficiency and morphological changes of brain structures are the most relevant.

The serotonergic system is the main target of current pharmacological treatments. Recent research has shown that 5-HT does not act directly in the mood, but changes the biases in the processing of emotional information, predisposing the patient to suffer from depression. It was further discovered an association between peripheral inflammation and induction of the enzyme that metabolizes the precursor of 5-HT, the involvement of amygdala and the microbiota in depression.

In order to bypass the delay in response and treatment failure, new discoveries of treatment methods and markers of vulnerability to disease (such as melanoma antigen gene-D1 and polymorphism in the gene SLC6A4) are needed.

Pharmacists and other health professionals have an essential role in patient education about their depression, encouraging them to develop strategies that contribute to a faster recovery and eventual prevention of future episodes.

Keywords: Depression; serotonergic receptors; serotonin; pharmacological treatment of depression.

Índice geral

Dedicatória

Agradecimentos

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	9
Lista de abreviaturas	11
CAPÍTULO I – Introdução	13
1. Depressão.....	13
1.1. DSM-V.....	16
2. Doente depressivo.....	18
2.1. Depressão no homem.....	21
2.2. Depressão na mulher.....	23
2.3. Depressão no idoso	25
CAPÍTULO II – Etiologia da depressão	27
1. Serotonina.....	27
1.1. Evidências do papel da 5-HT na depressão	29
1.1.1. Depleção do triptofano	33
1.2. Serotonina e dopamina.....	36
2. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	37
3. Envelhecimento e <i>stress</i> crónico	39
4. Microglia.....	41
5. Amígdala.....	42
6. Microbiota.....	43
CAPÍTULO III – Tratamento farmacológico e não farmacológico.....	47
1. Terapêuticas farmacológicas	47
1.1. Inibidores da monoaminaoxidase (iMAO)	48
1.2. Antidepressivos tricíclicos (ADT)	48
1.3. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS).....	49
1.4. Inibidores da recaptção da 5-HT e NA (ISRSN).....	53
2. Novas abordagens terapêuticas.....	54
2.1. Antagonistas dos recetores glutamatérgicos NDMA	54
2.2. Agonistas dos recetores da melatonina	56

2.3. ISRS e agonista parcial do recetor 5-HT ₁	57
2.4. Antagonista dos recetores 5-HT _{3,7,1D} , agonista parcial do recetor 5-HT _{1B} , agonista do recetor 5-HT _{1A} e ISRS	58
3. Terapêuticas não farmacológicas	59
3.1. Exercício físico	61
CAPÍTULO IV – Conclusão	63
Referências bibliográficas	65

Índice de figuras

Figura 1 - Papel fisiológico da 5-HT no Homem	28
Figura 2 - Representação esquemática da síntese de 5-HT	34
Figura 3 - Representação esquemática do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	38
Figura 4 - Efeito dos recetores serotoninérgicos na atividade antidepressiva dos ISRS	51
Figura 5 - Representação esquemática da ação do ISRS na administração única.....	52
Figura 6 - Representação esquemática da ação do ISRS numa administração crónica; dessensibilização do auto-recetor 5-HT _{1A}	53

Índice de tabelas

Tabela 1 – Frequência de respostas (%) à questão “Qual considera ser a causa da sua depressão?”	19
Tabela 2 - Sintomas descritos nas escalas MSS e GIDS	22

Lista de abreviaturas

5-HT – serotonina; *5-hydroxytryptamine*

5-HTP – 5-hidroxi-triptofano

5-HTT – Transportador de 5-HT

5-HTTLPR – Região promotora do 5-HTT

AAAD – L-aminoácido-aromático-descarboxilase; *Aromatic-amino-acid-decarboxylase*

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica; Corticotropina; *Adrenocorticotropic hormone*

AD – Adrenalina

ADT – Antidepressivos tricíclicos

AMPA – Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

APA – *American Psychiatric Association*

AVP – Vasopressina

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE – Barreira hematoencefálica

CRH – Hormona libertadora da corticotropina; *Corticotrophin releasing hormone*

CYP19 – Aromatase

DA – Dopamina

DSM-V – Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, 5ª edição

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

GIDS – *Gender Inclusive Depression Scale*

HPA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

IL-6 – Interleucina 6; citocina pró-inflamatória; miocina anti-inflamatória

IL-18 – Interleucina pró-inflamatória

IMC – Índice de massa corporal

ISRS – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

LNAA – Aminoácidos neutros do tipo L

MAO – Monoamina oxidase

mTOR – *Mammalian Target of Rapamycin*

NE – Noradrenalina; norepinefrina

NMDA – N-metil D-Aspartato; *Glycine/N-Methyl-D-aspartic acid*

OMS – Organização Mundial de Saúde; *World Health Organization (WHO)*

PFC – Córtex pré-frontal

PET – Tomografia por emissão de positrões; *positron emission tomography*

PVH – Núcleo paraventricular do hipotálamo

SNC – Sistema nervoso central

SPET – Tomografia de emissão de fóton único; *single photon emission tomography*

TDAH – Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

TNF- α – Fator de necrose tumoral

TPH – Triptofano hidroxilase

TRD – Técnica de depleção do triptofano

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

CAPÍTULO I – Introdução

1. Depressão

A depressão constitui um dos mais comuns transtornos mentais conhecidos na atualidade, e é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo inteiro. Trata-se de um distúrbio multifatorial e os seus fatores desencadeantes são ainda pouco esclarecidos (Cai et al., 2013; Gordon & Goelman, 2016). Estima-se que 350 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem desta doença. Em 2030 será considerada a maior causa de incapacidade, o que faz desta um notório problema de saúde pública (Gordon & Goelman, 2016; Haase & Brown, 2015; Haberstick et al., 2016; Layan, Tao, Yanhong & Eliot, 2016; World Health Organization, 2016).

A doença depressiva está associada a problemas sociais, como dificuldade ao nível da integração social e problemas económicos, afetando pessoas de todas as culturas e idades. Os episódios depressivos costumam ocorrer numa fase precoce da vida, podendo tornar-se crónicos ou recorrentes (Balanescu, Botezat-Antonescu, Dima & Sorel, 2016; Layan et al., 2016; Marcus, Yasamy, Ommeren, Chisholm & Saxena, 2012).

As características deste transtorno mental são o humor triste, anedonia (incapacidade de sentir prazer), perda de interesse, sentimento de culpa, redução de energia, do sono, do apetite e da concentração, exacerbação de dores, dores associadas a um aumento de tensão muscular, diminuição da libido e fadiga. No entanto, a agitação e sintomas de ansiedade são muito comuns (Andrews, Bharwani, Lee, Fox & Thomson, 2015; Frodl et al., 2010; Haberstick et al., 2016; Marcus et al., 2012; The National Institute for Health and Care Excellence, 2009).

Dependendo do tipo e gravidade de sintomas, assim será o grau da doença, que é classificado em leve, moderado ou grave, podendo ainda fazer parte de um transtorno afetivo bipolar. Quanto maior for o grau da depressão, maior será a probabilidade de ocorrência e gravidade das comorbidades associadas (Marcus et al., 2012; The National Institute for Health and Care Excellence, 2009). Enquanto o grau leve é caracterizado por dificuldade em proceder com o trabalho e atividades sociais, não sendo totalmente incapacitante, já o episódio grave é mais limitante, condicionando quase inteiramente, senão por completo, a vida do doente. A depressão pode ainda ser uma fase do transtorno afetivo bipolar, em que o indivíduo possui não só episódios maníacos, mas também depressivos, sendo que estes episódios podem ser intercalados por períodos normalizados

de humor. O estado maníaco, contrariamente ao depressivo, passa por momentos de melhoria do humor, aumento de energia, da atividade e diminuição das necessidades de sono (Marcus et al., 2012; WHO, 2016).

A depressão, para além de constituir um fator de risco *major*, é um indicador de prognóstico negativo em patologias como AVC, doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo II. Além disso, quando a depressão está associada a patologias crónicas, há um aumento do risco de suicídio, na medida em que os comportamentos psicossociais característicos da depressão (diminuição da aderência ao tratamento, negligência na alimentação e sono, diminuição da atividade física e comportamentos pouco saudáveis) e certos mecanismos, como a inflamação, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), aumento da trombogénese e efeitos negativos associados à diminuição da monoamina serotonina (5-HT) vão interferir de forma contraproducente na evolução da doença crónica (Blier & El Mansari, 2013; Carney & Freedland, 2008; Layan et al., 2016; Webb et al., 2012).

Contudo, independentemente da existência ou não de uma doença crónica associada, a depressão está invariavelmente relacionada a vários casos de suicídio, sendo que há registos de cerca de um milhão por ano, ou seja, cerca de 3000 suicídios por dia associados a esta doença (Marcus et al., 2012).

É ainda de salientar que a prevalência de depressão é superior em indivíduos que possuem uma doença crónica *major* do que naqueles que não possuem qualquer comorbilidade associada (Layan et al., 2016); a sua prevalência é também superior nas mulheres em cerca de 50% (Albert, 2015; Blier & El Mansari, 2013; Haberstick et al., 2016; Kessler & Bromet, 2011; Marcus et al., 2012; Martin, Neighbors & Griffith, 2013).

Quando associada a demência, é um dos principais problemas na terceira idade, existindo um acréscimo no grau de dependência dos idosos e, conseqüentemente, devido ao aumento da longevidade, traduz-se em encargos superiores ao nível da saúde e da segurança social (Marcus et al., 2012; Mehta, Desale, Kakrani & Bhawalkar, 2016; Nature Publishing Group, 2004).

Pensa-se que esta doença esteja não só relacionada com alterações genéticas, mas também ambientais, na medida em que esta é influenciada por fatores patogénicos ambientais que podem desencadear alterações a nível cerebral, através de modificações epigenéticas (Bansal et al., 2016; Cai et al., 2013; Córdova-Palomera et al., 2015). Estudos indicam que a depressão é provavelmente causada por disfunções ao nível de

variados tipos de células e de regiões do cérebro, incluindo o hipocampo. Alterações no hipocampo têm consequências negativas na atividade do córtex, da amígdala e outras estruturas relacionadas com o sistema de recompensa, da motivação e do controlo emocional do nosso organismo (Cai et al., 2013).

De todas as hipóteses consideradas, a deficiência de monoaminas, alterações da neurogénese no hipocampo e consequente atrofia e perda de neurónios e de células gliais no hipocampo e córtex pré-frontal são as que possuem maior relevo. Técnicas de neuroimagem permitiram ainda identificar anormalidades da morfologia cerebral, como por exemplo redução no volume da substância cinzenta na amígdala, nos córtex pré-frontal, orbitofrontal e cingulado, no hipocampo, no núcleo estriado, no hemisfério lateral direito e no hemisfério medial esquerdo; alteração da atividade e conectividade de circuitos cerebrais que regulam o humor, a cognição, o sono e comportamento; sendo demonstrada uma diminuição da conectividade funcional entre o córtex cingulado anterior e o tálamo e entre o córtex cingulado anterior e a amígdala; diminuição da conectividade corticolímbica e do núcleo caudado e aumento da conectividade funcional no córtex pré-frontal dorso mediano (Bansal et al., 2016; Duman & Voleti, 2012; Gordon & Goelman, 2016).

Apesar da depressão ser reconhecida desde a antiguidade, só a meio do século passado se descobriu que fármacos que alteravam o nível de monoaminas tinham efeitos antidepressivos (Cai et al., 2013; Nature Publishing Group, 2004).

O facto dos motivos subjacentes à depressão permanecerem pouco esclarecidos, constitui um condicionante para a própria terapêutica, já que os fármacos atualmente disponíveis têm ainda resultados insatisfatórios, sendo que 30% dos doentes não respondem ao tratamento (Brandon & McKay, 2015; Cai et al., 2013; Nature Publishing Group, 2004).

Além disso, dois terços dos afetados não estão a fazer uma terapêutica adequada, sendo que a existência de muitos subdiagnósticos e a estigma em torno da própria doença podem estar na origem destes casos (Balanescu et al., 2016; Fleurantin, 2013; Layan et al., 2016).

Nesta monografia, pretende-se apresentar as hipóteses consideradas na fisiopatologia da depressão, sendo dado um maior ênfase à 5-HT e às recentes evidências do seu papel; os diferentes alvos farmacológicos; a pesquisa de novas estratégias farmacológicas terapêuticas: farmacológicas e não farmacológicas; os marcadores de

vulnerabilidade conhecidos e o papel do farmacêutico e do próprio doente na evolução da sua doença.

1.1. DSM-V

O DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edição), publicado em 2013 pela APA (*American Psychiatric Association*), é a última edição do manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais. É constituído por uma lista de doenças mentais (entre elas a depressão), classificada por categorias, pelos critérios para diagnosticá-las e os seus respetivos sintomas, a fim de padronizar a linguagem nesta área (American Psychiatric Association, 2013).

A quinta edição surge agora com uma divisão entre o capítulo “Transtornos Depressivos” e o “Transtornos Bipolares e Transtornos Relacionados”, que apesar de terem como semelhanças o humor triste, sentimento de vazio e/ou irritabilidade e provocarem uma incapacidade funcional, têm como diferenças a duração, o momento e a etiologia conjecturada (APA, 2013).

Esta edição inclui no capítulo dos transtornos depressivos: o transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior); o transtorno depressivo induzido por substâncias/medicamentos; o transtorno depressivo devido a outra condição médica; outro transtorno depressivo especificado; o transtorno depressivo não especificado.

Foram introduzidas novas desordens depressivas: o transtorno depressivo persistente (distímia), quando a perturbação do humor persiste pelo menos durante dois anos nos adultos e um ano nas crianças; o transtorno disruptivo da desregulação do humor, que surge para evitar um sobrediagnóstico e sobremedicação da desordem bipolar em crianças que demonstram uma irritabilidade persistente e recorrentes manifestações agressivas descontroladas; e o transtorno disfórico pré-menstrual, caracterizado por sintomas somáticos e comportamentais que surgem após a ovulação e que se atenuam pouco tempo depois da menstruação (Abdo, 2014; APA, 2013; Araújo & Neto, 2014). Outra alteração deste manual foi a não exclusão do diagnóstico de depressão a alguém que está de luto, já que nas edições anteriores havia uma distinção mais clara entre depressão e luto. Assim, favorece a promoção de um tratamento mais adequado nestes casos, não desvalorizando os seus sintomas (APA, 2013; Araújo & Neto, 2014).

Entre estes transtornos descritos, o mais clássico do grupo é o transtorno depressivo maior. Pode ocorrer apenas um episódio, mas maioritariamente é um transtorno recorrente. A depressão maior é caracterizada por episódios com uma duração de pelo menos duas semanas, com um registo de alterações afetivas, cognitivas e neurovegetativas, podendo existir remissões entre estes episódios (APA, 2013).

Os critérios de diagnóstico da doença são divididos em A, B e C. Quanto ao critério A, pelo menos cinco dos seguintes sintomas devem estar presentes durante duas semanas (sendo que pelo menos um dele é o (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer) e estão associados a uma mudança em relação ao funcionamento anterior:

A.

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso). (Nota: em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.)
2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias. (Nota: em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)
4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorreprovação ou culpa por estar doente).
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).

9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

B.

Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

C.

O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica (APA, 2013, p. 161).

Em relação aos sintomas, não são considerados aqueles nitidamente relacionados com outra condição médica (APA, 2013).

2. Doente depressivo

Tratando-se de uma doença considerada multifatorial, as opiniões dividem-se quanto à origem da depressão, e até o próprio doente define várias hipóteses para a sua causa (Hansson, Chotai & Bodlund, 2010). A avaliação da razão causal da doença é muitas vezes realizada com recurso a questionários ao doente, que se baseiam em afirmações que este classifica como sendo o seu caso particular ou não. Os doentes identificam apenas dois tipos de causas: “biológicas” e “não biológicas”, sendo que apontam com maior frequência causas “não biológicas”, que consideram psicológicas e ambientais. No entanto, caso o doente tenha consciência da existência de possíveis causas biológicas faz com que procure acompanhamento profissional e que reconheça a necessidade de uma terapêutica medicamentosa. Estudos demonstram ainda que o facto de o doente ter consciência da sua doença, vai fazer com que procure tratamento e que o siga de forma adequada (Brown, Battista, Bruehlman, Dunbar-Jacob & Thase, 2007; Hansson et al., 2010). A depressão é uma doença que afeta negativamente a capacidade funcional do doente, sendo que esta capacidade funcional é difícil de recuperar mesmo após aparentar recuperação clínica. É então importante a pesquisa de estratégias que tenham como finalidade a melhoria do comportamento psicossocial do doente e, conseqüentemente, a evolução da doença (Brown et al., 2007; Cowen & Sherwood, 2013; Hirschfeld et al., 2002).

Hansson et al. (2010) desenvolveram um estudo sobre as crenças dos doentes quanto à etiologia da sua depressão, que se baseava num questionário que terminava com uma pergunta de resposta aberta: “Qual considera ser a causa da sua depressão?”. As respostas, apresentadas na tabela 1, referem sobretudo o *stress*, maioritariamente associado a questões de trabalho, familiares e à personalidade. Este resultado é concordante com vários estudos que apontam o *stress* como o principal fator da doença reportado pelos doentes (Brown et al., 2007; Frodl et al., 2010; Haberstick et al., 2016; Marcus et al., 2012; The National Institute for Health and Care Excellence, 2009).

As mulheres apontam problemas familiares em maior percentagem do que os homens, o que apoia as convicções sociais sobre diferenças de género. Relativamente à faixa etária, os jovens adultos consideram as experiências de infância como a causa da depressão, enquanto que os indivíduos de meia idade associam a situações de separação e divórcio, e os mais idosos a mortes e solidão (Hansson et al., 2010).

Tabela 1 – Frequência de respostas (%) à questão “Qual considera ser a causa da sua depressão?” (Hansson et al., 2010).

Causes	Frequency in percentage (%)
Theme 1 current life stressors	68.6% (208)
Work situation	33.3% (101)
Family situation	24.1% (73)
Somatic illness	11.9% (36)
Unemployment	7.3% (22)
Loneliness	5.9% (18)
Bad economy	3.0% (9)
Non-specified stress	13.5% (41)
Theme 2 past life events	32.3% (98)
Death of relative or friend	9.9% (30)
Broken relations	8.9% (27)
Childhood	6.6% (20)
Traumatic events	5.0% (15)
Reproduction	4.0% (12)
Non-specified life events	4.3% (13)
Theme 3 constitutional	35.3% (107)
Personality	31.4% (95)
Ambitious	17.8% (54)
Sensitive	5.3% (16)
Depressed disposition	4.0% (12)
Non-specified personality	4.3% (13)
Biological/heredity	3.6% (11)
Biological/heredity	3.6% (11)
Season	2.0% (6)
Do not know	5.0% (15)

Brown et al. (2007) desenvolveram um estudo baseado no modelo sobre a percepção de doenças físicas criado por Leventhal, Diefenbach & Leventhal (1992) e aplicaram-no na depressão. Este demonstrou que, tal como aquando da aplicação do modelo a doenças físicas, as crenças sobre a causa da depressão, a controlabilidade dos sintomas depressivos e a duração esperada dos sintomas foram parcial ou totalmente condicionados pela forma como o doente lida com a doença. 97% dos inquiridos reconheceram pelo menos 2 causas para a sua depressão. Os doentes tiveram opiniões divergentes quanto à durabilidade que previam para os seus sintomas, mas todos referenciaram que os sintomas tinham uma conotação cíclica e flutuante. A maioria considera que os seus sintomas são controláveis, quer pelo seu próprio comportamento, quer através de medicação (todos os doentes deste estudo tomavam medicação antidepressiva), mas que tinham um impacto negativo na sua vida. No entanto, apenas aproximadamente 50% dos inquiridos consideravam a depressão uma condição grave (Brown et al., 2007).

Demonstrou-se que se um doente acredita que o *stress* e os problemas interpessoais são a causa da sua depressão, estes são mais propensos a comportamentos de descarga emocional e a auto-culpabilização e, conseqüentemente, mais propensos a exibir um funcionamento psicossocial pior (Brown et al., 2007).

Caso o indivíduo acredite que os seus sintomas vão durar muito tempo, tem maior tendência a desligamento comportamental e terá menor funcionalidade psicossocial. Caso acredite que os sintomas são crónicos, vai ser mais propenso a auto-culpabilização e terão menor funcionalidade psicossocial. Se o indivíduo tem como convicção que tem total controlo sobre a doença, isso fará com que procure ter comportamentos mais positivos e, conseqüentemente, melhores resultados ao nível da sua funcionalidade psicossocial (Brown et al., 2007).

Quando o *stress* e os problemas interpessoais são considerados os agentes causais dos sintomas depressivos, o indivíduo fica mais predisposto à *venting*¹ e auto-culpabilização, o que prejudica a sua funcionalidade psicossocial (Brown et al., 2007).

Por outro lado, quando um doente acredita fortemente que a sua depressão é o resultado de um problema de saúde, e associa a essa causa uma elevada quantidade de estratégias religiosas e de desligamento comportamental, vai prejudicar a sua

¹desabafar/descarga emocional.

funcionalidade psicossocial. No entanto, se essas duas estratégias forem usadas de forma mais regrada, pode resultar numa melhoria na funcionalidade psicossocial. As estratégias religiosas para lidar com a doença foram muito usadas pelos intervenientes neste estudo, sendo que estas podem ajudar o doente a ultrapassar situações de *stress* e humores negativos (Brown et al., 2007).

Ao ter sido demonstrado que as crenças dos doentes têm um impacto importante na evolução da doença, concluiu-se que o profissional de saúde pode educar o doente sobre estas crenças, a fim de proporcionar a sua melhoria (Brown et al., 2007; Hansson et al., 2010).

Em suma, estes estudos demonstraram que a ideia do doente sobre a própria doença constitui um fator imprescindível na evolução da depressão. A consciencialização desta vai fazer com que procure ajuda, que inicie e tenha uma melhor adesão à terapêutica e, conseqüentemente, que o tratamento seja mais eficaz. Tendo em consideração que a capacidade funcional do indivíduo fica afetada quando sofre de depressão, é importante que se tome medidas no sentido de educar o indivíduo para a doença de que sofre, para que haja uma recuperação mais rápida, uma desmistificação da doença e uma eventual prevenção de episódios futuros (Brown et al., 2007; Hansson et al., 2010).

2.1. Depressão no homem

Comparativamente às mulheres, os homens registam metade dos casos de depressão. Esta discrepância de valores fez com que fossem questionados os critérios de diagnóstico da doença e surgisse a suposição de que os homens podem apresentar sintomas distintos dos verificados nas mulheres (Addis, 2008; Martin et al., 2013).

Até então, considerou-se apenas o sexo na contagem de casos de depressão. Contudo, deve ter-se em conta o género (que considera aspetos sociais, históricos, económicos e psicossociais), uma vez que este pode modelar a perceção do indivíduo sobre a doença. Os homens podem ter dificuldade em admitir certos sintomas que estão associados a fragilidade e, como tal, contrários ao ideal masculino da sociedade (Addis, 2008; Martin et al., 2013).

Addis (2008) demonstrou que, enquanto as mulheres referem primeiramente o *stress*, problemas de sono e perda de interesse, os homens alegam sintomas de raiva e agressividade, abuso de substâncias e comportamentos de risco, o que sugere que apenas

a consideração dos sintomas tradicionais vai levar a um subdiagnóstico nos homens.

Martin et al. (2013) aplicaram duas escalas: a Male Symptoms Scale (MSS), que inclui sintomas caracteristicamente masculinos e sintomas que não são estereotipicamente considerados femininos na doença depressiva e a Gender Inclusive Depression Scale (GIDS) que combina a primeira com os sintomas tradicionais. Ambas as escalas podem ser aplicadas em ambos os sexos e os sintomas descritos encontram-se na tabela 2. A escala MSS identificou que o homem não experiencia a depressão de uma forma linear: enquanto que uns sofrem mais de sintomas alternativos, outros sentem os sintomas mais tradicionais. Tendo como base esta escala, também as mulheres registaram sintomas não tradicionais, o que indica que ambos os sexos beneficiariam deste tipo de escalas que incluem uma maior lista de sintomas, o que está de acordo com a heterogeneidade da própria doença.

Os números de casos de depressão no homem foram superiores quando se usavam os critérios da escala GIDS do que quando se usavam apenas os critérios do DSM-IV tradicionais. Os números de casos identificados foram também superiores aos registados com a escala MSS. Além disso, quando esta escala foi usada, foram registados casos de depressão em proporções equivalentes tanto no homem, como na mulher (Martin et al., 2013).

Tabela 2 - Sintomas descritos nas escalas MSS e GIDS (Martin et al., 2013).

Escala MSS	Escala GIDS
<i>Stress</i>	<i>Stress</i>
Irritabilidade	Irritabilidade
Ataques de raiva/agressividade	Ataques de raiva/agressividade
Problemas de sono	Problemas de sono
Abuso de álcool/outras drogas	Abuso de álcool/outras drogas
Perda de interesse	Perda de interesse
Comportamento de risco	Comportamento de risco
Hiperatividade	Hiperatividade
	Tristeza
	Perda de vitalidade
	Cansaço
	Ambivalência
	Ansiedade/Mal-estar
	Sentir-se inútil/desamparado

Apesar de ser considerado importante o género na forma como o indivíduo experienciar a sua depressão, estudos nesta área têm sido pouco conclusivos, uma vez que é necessário clarificar que tipo de sintomas são de facto caracteristicamente masculinos e femininos. Assim, estudos futuros sobre a prevalência da depressão não devem apenas apoiar-se no sexo do indivíduo, mas sim ter em conta escalas que procurem incluir formas de como o género influencia a depressão, uma vez que existem aspetos que podem não estar apenas condicionados com processos biológicos, e podem ser resultantes da perceção social masculina ou feminina (Addis, 2008; Martin et al., 2013).

2.2. Depressão na mulher

Atualmente, as mulheres apresentam o dobro dos casos de depressão quando comparadas com os homens. Estes valores têm sido consistentes ao longo dos anos e verificam-se mundialmente (Albert, 2015; Correia & Borloti, 2011; Goel, Innala & Viau, 2014; Kessler & Bromet, 2011; Martin et al., 2013). Esta diferença passa a ser mais significativa a partir da adolescência e menos evidente após os 65 anos de idade (Albert, 2015; Essau, Lewinsohn, Seeley & Sasagawa, 2010; Justo & Calil, 2006). Velde et al. (2010) desenvolveram um estudo que incluía 23 países da Europa e concluíram que as diferenças entre sexos são mais evidentes em Portugal e menos evidentes na Irlanda.

Estudos realizados evidenciam que o facto de a depressão estar maioritariamente associada a mulheres pode estar relacionado com crenças sociais e questões culturais. Apesar da evolução temporal, continua ainda a existir discriminação social entre sexos e ainda se acredita que a mulher é mais afetada por situações de *stress*, devido ao seu papel na educação dos filhos, casamento e trabalho (Correia & Borloti, 2011; Justo & Calil, 2006; Velde et al., 2010).

A gravidez é um fator de risco para a depressão. Os ISRS (inibidores seletivos da recaptção de serotonina) são os fármacos mais utilizados em grávidas depressivas. Das 10 a 16% das mulheres grávidas que sofrem de depressão, apenas um quarto delas continua a terapêutica antidepressiva. Os ISRS conseguem atravessar a placenta e podem passar para o bebé através do leite materno, o que pode levar a complicações no processo de desenvolvimento neurológico, baixo peso à nascença e hipertensão pulmonar (Kepser & Homberg, 2015).

Os casos de depressão pós-parto são ainda subdiagnosticados e tratados inadequadamente, o que não condiciona apenas a mãe, mas também o desenvolvimento das crianças. Os seus valores atingem os 14,5% nos Estados Unidos (Prairie, Wisniewski, Luther, Sit & Wisner, 2012).

As diferenças entre sexos podem estar associadas às diferenças na atividade do eixo HPA (ver subcapítulo 2 do capítulo II). Uma hiperatividade deste eixo pode conduzir a um estado de longa duração de *stress*, a uma disfunção no sistema límbico e aumento do risco de transtornos psiquiátricos. Em modelos animais, foi registada uma maior atividade deste no sexo feminino (Goel et al., 2014).

As hormonas gonadais podem também ser responsáveis pelas diferenças na prevalência da doença nos dois sexos. A administração de androgénios (hormonas responsáveis pelo desenvolvimento de características masculinas) diminuem a secreção de hormona adrenocorticotrófica ou corticotropina (ACTH) e corticosterona, enquanto que os estrogénios (hormonas responsáveis pelo desenvolvimento de características femininas) a aumentam, levando a uma maior resposta ao *stress*. Foi ainda descrito que as fêmeas apresentam uma maior quantidade de hormona libertadora de corticotropina (CRH) e de vasopressina (AVP), e uma menor expressão do gene do recetor de glucocorticoides no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH) (Goel et al., 2014).

A depressão nas mulheres é mais frequente na puberdade, antes da menstruação, nas fases de pós-parto e peri-menopausa, o que sugere que flutuações das hormonas femininas podem ser fatores desencadeadores da doença (Albert, 2015). Gordon & Girdler (2014) demonstraram que a terapêutica de substituição hormonal, particularmente durante a peri-menopausa, pode ser eficaz na prevenção do desenvolvimento de depressão pós-menopausa.

Cheslack-Postava et al. (2015) demonstraram que mulheres que fazem contraceção oral, especialmente contraceptivos monofásicos, registam uma menor incidência de depressão e ansiedade comparativamente às que não a fazem, sugerindo que esta pode ser benéfica e que a diminuição de estrogénios pode levar ao aumento do risco da depressão.

Contudo, os homens, apesar de possuírem menos estrogénios, têm uma menor taxa de depressão, o que pode ser explicado pela conversão de testosterona em estrogénio pela CYP19. É ainda conferida proteção através dos recetores de estrogénio em todo o

cérebro masculino (principalmente o recetor β). Esta proteção pode ser superior à verificada nas mulheres porque os androgénios não possuem um cariz cíclico como os estrogénios nas mulheres. Foi ainda demonstrado que a arquitetura e conexões dos núcleos hipotalâmicos com outras áreas cerebrais são distintos no homem e na mulher, o que poderá explicar os mecanismos de ação diferente dos estrogénios nos dois sexos (Albert, 2015; Cersosimo & Benarroch, 2015; Gillies & McArthur, 2010; McEwen, Akama, Spencer-Segal & Milner, 2012).

Lima et al., (2009) realizaram um estudo em macacas e verificaram que a indução de uma situação de *stress* (transferência para um novo ambiente), levou a alterações no seu ciclo menstrual, comportamentos depressivos e redução na função serotoninérgica do cérebro.

2.3. Depressão no idoso

A população idosa tem vindo a aumentar significativamente nos últimos anos, estimando-se que em 2025 esta aumentará mundialmente em cerca de 1.2 bilhões, o que em adição ao decréscimo da taxa de natalidade conduzirá a uma população envelhecida e, conseqüentemente, mais dependente e incapacitada (Mehta et al., 2016).

Os idosos representam entre 5 a 30% dos indivíduos adultos com depressão (Branco et al., 2015; Duzel, Praag & Sendtner, 2016).

A depressão associada à demência constitui um tema preocupante na terceira idade, uma vez que torna o indivíduo idoso mais dependente, levando a um aumento significativo nos encargos ao nível da saúde e segurança social (Marcus et al., 2012; Mehta et al., 2016; Nature Publishing Group, 2004).

Estudos realizados apontam a idade avançada, a dependência financeira, o desemprego e a iliteracia como fatores que predisõem a depressão no idoso (Mehta et al., 2016). A principal causa da depressão apontada pelos idosos é a solidão. A perda da qualidade de vida leva ao isolamento social, ao agravamento da evolução da doença e das comorbilidades que já possui, e podem ainda surgir novas condições clínicas (Hansson et al., 2010).

Apesar de ser um importante problema de saúde pública, é comum existir casos de subdiagnósticos de depressão no idoso, uma vez que a estes já é normalmente associado um perfil mais passivo, menos energético, sendo muito condicionado pela

percepção social. Estes sintomas são então compreendidos como característicos do envelhecimento, o que pode conduzir a uma desvalorização da doença no idoso, mas que simultaneamente os torna indivíduos de risco para o seu desenvolvimento (Mehta et al., 2016).

CAPÍTULO II – Etiologia da depressão

1. Serotonina

A serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) é uma monoamina sintetizada a partir do triptofano. Esta molécula está distribuída por todo o corpo, sendo que cerca de 90% é produzida pelas células enterocromafins do trato gastrointestinal (Cowen & Browning, 2015; Haase & Brown, 2015; O'Mahony, Clarke, Borre, Dinan & Cryan, 2015; Yano et al., 2015). Na periferia, a 5-HT encontra-se também em grande concentração nas plaquetas circulantes, onde tem um papel importante na hemóstase. Os seus recetores foram encontrados nos enterócitos, neurónios mioentéricos e células do sistema imunitário. No sistema nervoso central, os neurónios serotoninérgicos encontram-se nos núcleos de rafe do tronco cerebral, cujas projeções axonais influenciam múltiplas estruturas cerebrais e a medula espinal (Cowen & Browning, 2015; Haase & Brown, 2015; O'Mahony et al., 2015; Yano et al., 2015).

Existem 15 recetores serotoninérgicos, agrupados em 7 famílias: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇. Todos são recetores acoplados à proteína G, exceto o recetor ionotrópico 5-HT₃. De todos os subtipos de recetores, o 5-HT_{1A} parece ter um papel primordial nas desordens depressivas associadas ao *stress*, sendo determinante na resposta antidepressiva. Alguns destes recetores continuam sem ter um papel fisiológico definido, sendo que a sua nomenclatura internacional é definida por letras minúsculas: 5-ht_{1E}, 5-ht_{1F}, 5-ht_{5B} (Carr & Lucki, 2011; David & Gardier, 2016; Goel et al., 2014).

A homeostasia do sistema serotoninérgico é regulada através de auto-recetores da serotonina (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D}), de localização somatodendrítica ou no terminal pré-sináptico, da enzima de degradação monoamina-oxidase A (MAO-A) e do transportador 5-HTT (David & Gardier, 2016). A 5-HT é implicada na plasticidade neural (alterações da quantidade e qualidade das sinapses), tem efeito neurotrófico e consequentemente influencia o desenvolvimento do cérebro. Os seus níveis podem influenciar a expressão do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e, por sua vez, o BDNF pode influenciar os níveis de 5-HT ao interferir na atividade do seu transportador (David & Gardier, 2016; Goel et al., 2014).

Tem efeito em várias funções do sistema nervoso central e em vários processos no organismo (ver figura 1), nomeadamente na regulação do humor, da ansiedade, do

stress, da agressividade, do comportamento alimentar, da temperatura corporal, da cognição, do sistema cardiovascular e do comportamento sexual (Coleman, Green & Gouaux, 2016; Cowen & Browning, 2015; Haase & Brown, 2015; Kepser & Homberg, 2015; Olivier, 2015). A 5-HT regula funções como reflexos motores e secretores entéricos; agregação plaquetária; respostas imunitárias; desenvolvimento ósseo e função cardíaca (Yano et al., 2015). A desregulação deste neurotransmissor está ainda associada a outras patologias, como síndrome do cólon irritável, doenças cardiovasculares e osteoporose (Kepser & Homberg, 2015; Yano et al., 2015).

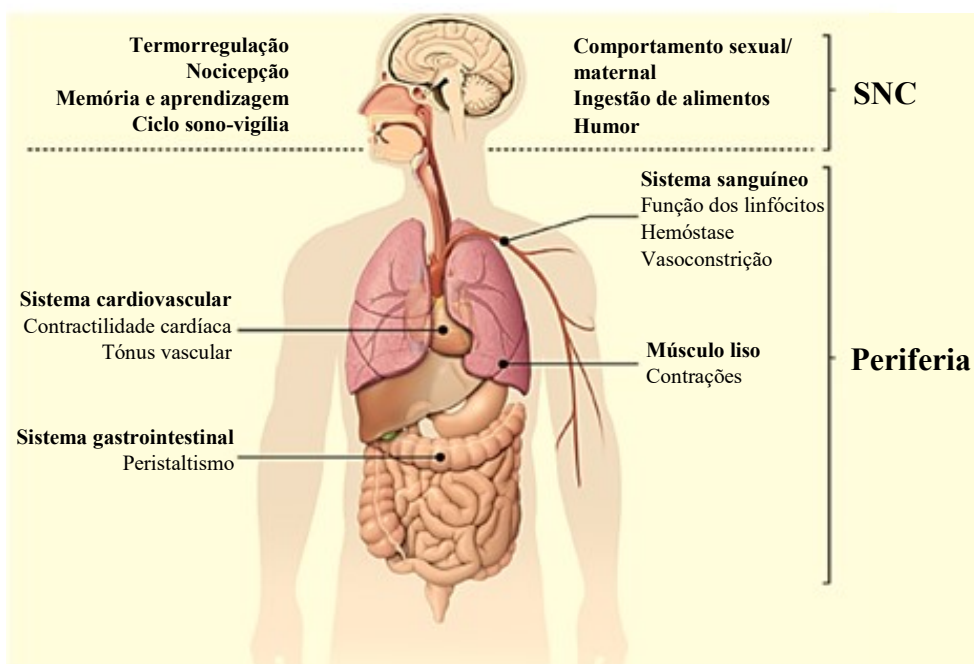


Figura 1 - Papel fisiológico da 5-HT no Homem (Adaptado de: David & Gardier, 2016).

A associação da diminuição da atividade das vias serotoninérgicas na depressão teve maior ênfase a partir da teoria de Alec Coppen em 1967 (Blier & El Mansari, 2013; Cowen, 2008; N. Gordon & Goelman, 2016). As descobertas nesta área foram tardias e resultantes do acaso e basearam-se nas ações de fármacos antidepressivos, como os inibidores da monoamina oxidase (iMAO) e antidepressivos tricíclicos (ADT), que vieram posteriormente a ser confirmadas em testes com animais demonstrando o importante papel da 5-HT e outras monoaminas nesta doença. O desenvolvimento, mais tarde, de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) sugeriu que o aumento da 5-HT poderia ser suficiente para melhorar os sintomas depressivos dos doentes

(Andrews et al., 2015; Cowen, 2008; Cowen & Browning, 2015; Gordon & Goelman, 2016; Haase & Brown, 2015; Nature Publishing Group, 2004).

Atualmente, o aumento da 5-HT na fenda sináptica é associado aos seguintes efeitos: influência na resposta a estímulos adversos, aumento da inibição comportamental e melhora dos sintomas depressivos (Cowen & Browning, 2015). A concentração sináptica de 5-HT depende da disponibilidade do seu precursor triptofano, das variantes genéticas da enzima de síntese triptofano hidroxilase (TPH), dos recetores pós-sinápticos (sobretudo do 5-HT_{1A}, presentes em grande quantidade no córtex e sistema límbico), dos auto-recetores somatodendríticos e pré-sinápticos 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B/1D} e respetivos polimorfismos, dos transportadores (5-HTT) e da enzima de degradação monoamina oxidase A. Qualquer anomalia nestes processos pode aumentar o risco de desenvolvimento de depressão maior (Blier & El Mansari, 2013).

1.1. Evidências do papel da 5-HT na depressão

O papel fundamental da 5-HT na depressão tornou-se mais evidente ao serem utilizados fármacos inibidores seletivos da serotonina (ISRS). Técnicas neuroendócrinas permitiram ainda o conhecimento da função cerebral da serotonina (5-HT) em doentes depressivos não medicados (Cowen, 2008).

A prolactina, hormona da adenohipofise, é reduzida em pacientes deprimidos não medicados, sugerindo que o sistema neuroendócrino pode ser regulado pela 5-HT. Há duas hipóteses que o podem explicar: a existência de níveis reduzidos de 5-HT a nível sináptico ou uma sensibilidade diminuída dos recetores pós-sinápticos 5-HT em regiões hipotalâmicas. A prolactina contribui para a regulação da resposta ao *stress*, através da inibição do eixo HPA. No entanto, não se pode ainda afirmar que tal seja específico da depressão e que não ocorra noutros distúrbios psiquiátricos e, ainda, não é inteiramente conhecido o mecanismo pelo qual ocorre esta regulação (Cowen, 2008; Torner, 2016). Aquando da administração intravenosa do Citalopram (fármaco ISRS) a pacientes recuperados e que já não se encontram a fazer medicação, a concentração plasmática da prolactina continua reduzida, o que sugere que a libertação diminuída da prolactina mediada pela 5-HT pode estar relacionada com vulnerabilidade à depressão e não ao estado agudo sintomático (Cowen, 2008).

Atualmente, têm sido realizadas investigações com recurso a técnicas de imagem cerebral: tomografia por emissão de positrões (PET) e tomografia de emissão de fóton único (SPET), que determinam a presença dos recetores 5-HT no cérebro humano *in vivo*. Estes estudos demonstram que os recetores 5-H_{1A} estão em quantidade diminuída não só em indivíduos depressivos, mas também em pacientes depressivos recuperados, o que sugere mais uma vez que não é um epifenómeno do estado agudo depressivo. Além disso, a densidade deste recetor é igualmente reduzida em doentes com desordem de pânico, no entanto, estes apresentam altas taxas de depressão como comorbilidade (Cowen, 2008).

Para além do recetor pós-sináptico 5-HT_{1A} e dos auto-recetores somatodendríticos e pré-sinápticos 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B/1D} que são os principais recetores que interferem na concentração sináptica de 5-HT, tal como referido no subcapítulo 1, estudos recentes desenvolvidos por Lippiello et al. (2016) revelaram que o recetor 5-HT₇ tem um papel importante na plasticidade sináptica, o que fortifica as evidências de que a 5-HT está envolvida em processos cognitivos e desordens neuropsiquiátricas. Tratamentos realizados em ratos com antagonistas seletivos dos recetores 5-HT₇ mostraram ter ainda efeitos ansiolíticos e antidepressivos (Nikiforuk, 2015).

Assim, estas alterações podem ser marcadores de vulnerabilidade, o que sugere que indivíduos com função anormal de 5-HT a nível cerebral são mais propensos a sofrerem de depressão quando expostas a situações de *stress* psicossocial, por exemplo. Estas alterações podem resultar de episódios depressivos agudos anteriores e da sua terapêutica, como se se tratassem de “cicatrizes”, no entanto, é necessário a realização de testes em grupos de alto risco clínico de desenvolvimento da doença para comprovar o seu papel na depressão (Cowen, 2008).

O transportador da serotonina (5-HTT) possui um reconhecido papel na função dos neurónios serotoninérgicos, sendo também ele um fator de vulnerabilidade à depressão. A expressão destes transportadores nos linfócitos e nas plaquetas, está associada à sua expressão no sistema nervoso central (SNC). Níveis elevados de mRNA de 5-HTT nos leucócitos, incluindo nos linfócitos, são observados em doentes depressivos. Tal pode ser revertido com a administração de Paroxetina, um antidepressivo do grupo dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), que atua no bloqueio do 5-HTT. No entanto, uma expressão diminuída do 5-HTT nos linfócitos também pode ser observada em alguns doentes depressivos (Bansal et al., 2016).

Mouri et al. (2012) desenvolveram pesquisas que comprovaram que o antigénio melanoma gene-D1 (MAGE D1), envolvido na degradação proteica, tem um papel relevante no sistema nervoso serotoninérgico e no comportamento emocional. O MAGE D1 liga-se ao 5-HTT, leva ao aumento da sua ubiquitinação, reduzindo a sua expressão e, consequentemente, a ação da 5-HT. A eliminação ou diminuição da expressão do MAGE-D1 em ratos, faz com que haja uma expressão excessiva de 5-HTT devido à diminuição na ubiquitinação, um aumento na recaptção da 5-HT e um comportamento depressivo que foi revertido tanto com a administração aguda de Sertralina, como de Imipramina (ambos fármacos ISRS).

Mouri et al. (2016) realizaram uma técnica de quantificação da expressão do 5-HTT e da sua ubiquitinação em pacientes resistentes ao tratamento com Fluvoxamina e em pacientes que respondiam a esta terapêutica. Concluíram que a expressão de 5-HTT era superior nos doentes resistentes a Fluvoxamina (ISRS), mas a sua ubiquitinação diminuída.

Foram encontradas evidências de que genes que estão envolvidos na sinalização da 5-HT têm um papel importante na depressão, como a região promotora do gene SLC6A4 que codifica o transportador da 5-HT (5-HTTLPR); fatores neurotróficos derivados do cérebro (BDNF), triptofano hidroxilase 2 (TPH-2), monoaminaoxidase A (MAO-A) e o recetor da serotonina 5-HT_{2A} (Bansal et al., 2016).

Dos genes anteriormente mencionados, o polimorfismo no gene SLC6A4 é um reconhecido fator de vulnerabilidade. Portadores de um alelo curto possuem maior risco de depressão como resposta a eventos *stressantes* e têm um aumento de respostas neurais a expressões faciais de medo em estudos de imagem funcional. Estudos demonstraram que esta alteração pode facilitar o processamento de informação emocional negativa, o que pode condicionar a forma como um episódio negativo tem impacto na vida do doente. Foi ainda identificada uma hiperatividade da amígdala em resposta a estímulos considerados como ameaças (Bansal et al., 2016; Blier & El Mansari, 2013; Cowen, 2008; Fonslow et al., 2011).

Contudo, esta hipótese foi muito contestada, na medida em que as variações polimórficas têm um papel reduzido na expressão fenotípica de características complexas. Os estudos desenvolvidos nesta área apresentaram resultados contraditórios, mas uma avaliação mais recente demonstrou que há de facto evidência entre o alelo curto e

a probabilidade de desenvolver depressão sob *stress* (Bansal et al., 2016; Blier & El Mansari, 2013; Cowen, 2008; Fongslow et al., 2011; Kroeze, Zhou & Homberg, 2012).

O alelo curto promove um aumento da sinalização da 5-HT ao diminuir a densidade do seu transportador (5-HTT) nos neurónios pré-sinápticos. À partida, tendo em conta a sua ação, esperava-se que houvesse uma diminuição na vulnerabilidade à depressão, no entanto, o contrário é verificado se associado a fatores *stressores*. Tal pode ser explicado pela autorregulação feita pela 5-HT, já que um aumento da sinalização da 5-HT inibe o crescimento de neurónios serotoninérgicos, leva a alterações morfológicas que alteram a plasticidade e, conseqüentemente, aumentam o risco de desenvolvimento de depressão (Bansal et al., 2016).

Pesquisas mais recentes associam a inflamação periférica à indução da enzima que metaboliza o triptofano (indoleamina 2,3-dioxigenase), ou seja, a inflamação pode levar à diminuição dos níveis de triptofano no plasma e, conseqüentemente, à diminuição da ação da 5-HT no cérebro, podendo levar a depressão em indivíduos vulneráveis e poderá explicar a eficácia reduzida dos ISRS (que aumentam os níveis de 5-HT) em pacientes deprimidos que possuem elevados níveis de marcadores inflamatórios (Cowen & Browning, 2015).

A 5-HT é moderadora das recompensas imediatas ou próximas, mas está também implicada na avaliação das recompensas distantes. Por exemplo, se um indivíduo receber uma barra de chocolate que deseja muito, o valor de recompensa será de 100, enquanto que se a recebesse daqui a uma semana, o valor será de apenas 50. Foi sugerido que níveis elevados de 5-HT controlam este processo tornando a diferença entre recompensas imediatas e tardias mais próxima, fazendo com que o indivíduo esteja mais disposto a esperar pela recompensa mais distante e, conseqüentemente, diminui o comportamento impulsivo (Cowen & Browning, 2015; Msetfi, Kumar, Harmer & Murphy, 2016).

Dayan & Huys (2008) desenvolveram um modelo computacional que demonstra que a 5-HT influencia a forma como um pensamento leva a outro, por inibir pensamentos que se preveem desencadear estados afetivos negativos, tendo como objetivo evitar o acesso a pensamentos que levam a conseqüências potencialmente negativas. Assim, o aumento da 5-HT vai levar a um viés positivo a nível emocional, fazendo com que sejam favorecidos pensamentos positivos e minorizados pensamentos punitivos, consistente com o conhecimento adquirido com os fármacos ISRS no tratamento emocional (Cowen & Browning, 2015).

Estudos em animais demonstraram que a administração continuada de ISRS leva ao aumento da proliferação de células no hipocampo e expressão aumentada de proteínas relacionadas com neuroplasticidade, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), mas não foram ainda inteiramente associados estes efeitos à resolução da depressão. Estudos neurofisiológicos demonstram ainda que tanto em indivíduos saudáveis, como em doentes depressivos, os ISRS têm resultados positivos na forma como o cérebro avalia informação de valência emocional. Tal acontece ainda antes de ocorrerem os efeitos antidepressivos clínicos, parecendo estar relacionado com a inervação serotoninérgica do sistema límbico, o que pode demonstrar que o aumento da ação da serotonina em doentes depressivos não influencia o humor diretamente, mas sim atua através do enviesamento positivo do processamento de informação emocional (Cowen & Browning, 2015).

Tendo em conta que existem ainda muitos pacientes resistentes à terapêutica antidepressiva, e o diagnóstico é feito com base em avaliação dos seus sintomas, a procura por novos métodos de tratamento é indispensável, pelo que a pesquisa de novos marcadores biológicos ou fisiológicos de vulnerabilidade são um importante avanço na área das estratégias de tratamento antidepressivo (Bansal et al., 2016).

1.1.1. Depleção do triptofano

O triptofano é o precursor da serotonina (5-HT). Este é um aminoácido essencial, adquirido através de alimentos como: arroz integral, produtos lácteos, carnes, amendoim, proteína de soja, ovos, peixe, legumes, chocolate, bananas, amêndoas e levedura de cerveja. Após ser absorvido pelo intestino, fica disponível na circulação (onde existe como fração livre ou ligado à albumina) e atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) através do transportador dos aminoácidos neutros, a fim de participar na síntese de 5-HT no sistema nervoso central. O triptofano, no neurónio serotoninérgico, é convertido em 5-hidroxi-triptofano (5-HTP) através do enzima triptofano hidroxilase (TPH), sendo este o passo limitante na sua síntese, e posteriormente convertido em 5-HT através do L-aminoácido-aromático-descarboxilase (AAAD), tal como descrito na figura 2 (Cowen & Browning, 2015; David & Gardier, 2016; Li et al., 2014; O'Mahony et al., 2015).

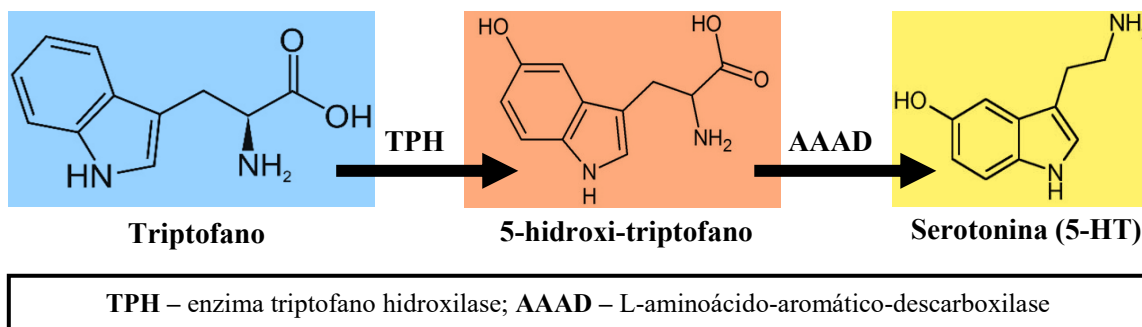


Figura 2 - Representação esquemática da síntese de 5-HT (Adaptado de David & Gardier, 2016).

Para determinar a importância da 5-HT na depressão, foi avaliado o efeito da diminuição do seu precursor no cérebro e as suas consequências clínicas e neuropsicológicas. Para tal, foi realizada a técnica de depleção do triptofano (TRD), que consiste na redução transitória da disponibilidade deste aminoácido, através da administração de uma mistura de aminoácidos livre de triptofano, mas enriquecida com outros aminoácidos neutros do tipo L (LNAA). Estes aminoácidos competem para o mesmo transportador do triptofano, reduzindo a entrada deste através da BHE. A conversão de triptofano em 5-hidroxitriptofano ocorre através do enzima triptofano hidroxilase; havendo menos triptofano, a atividade desta enzima fica reduzida e há uma diminuição dos níveis de 5-HT no cérebro (Cowen, 2008; Cowen & Sherwood, 2013; O'Mahony et al., 2015). Foi constatado que níveis diminuídos de triptofano são comuns em casos de depressão mais grave (Cowen & Browning, 2015).

Quando esta técnica é aplicada em voluntários saudáveis sem fatores de vulnerabilidade para o desenvolvimento de depressão, não ocorrem mudanças significativas do humor. Por outro lado, se aplicada em pacientes ditos recuperados não medicados, ocorre um retorno temporário da sintomatologia depressiva (Cowen & Browning, 2015; Cowen, 2008).

Estes resultados sugerem que a redução cerebral de 5-HT não é por si só suficiente para causar sintomatologia depressiva clínica, a não ser que já existam fatores de risco para a depressão. O mesmo se verifica em pacientes recuperados submetidos a depleção de noradrenalina e dopamina com alfa-metil-para-tirosina, que inibe a tirosina-hidroxilase, enzima limitante da síntese de NA e DA (Cowen, 2008; Cowen & Browning, 2015).

Caso o indivíduo tenha um alto risco genético de depressão, mas que não tenha sofrido um episódio anterior depressivo, não sofrerá de sintomatologia clínica após TRD, embora possa ser mais propenso do que um indivíduo saudável a desenvolver disforia transitória (Cowen, 2008; Cowen & Browning, 2015).

Estes resultados indicam que o facto de ter vivido anteriormente um episódio depressivo é um fator condicionante que poderá estar, em parte, relacionado com o tratamento farmacológico anterior, no entanto, também ocorreram recidivas clínicas após TRD em pacientes que tinham recuperado espontaneamente ou após psicoterapia (Cowen, 2008; Cowen & Browning, 2015).

Assim, as alterações verificadas em indivíduos recuperados após TRD parecem estar associadas a uma redução aguda da disponibilidade 5-HT em conjunto com um sistema serotoninérgico alterado ou a anormalidades de funcionamento de circuitos de processamento emocional, amplificadas pela diminuição desse neurotransmissor (Cowen, 2008; Cowen & Browning, 2015).

Existem evidências para esta última hipótese, já que uma TRD numa dose conhecida como insuficiente para produzir mudança de humor causou viés negativos no reconhecimento de expressões faciais em pacientes deprimidos recuperados, mas não em controlos saudáveis. Os doentes recuperados após TRD podem ter acesso a experiências anteriores e memórias negativas, o que pode causar uma recaída da sintomatologia aguda (Cowen, 2008; Cowen & Browning, 2015).

Além disso, o facto dos ISRS (que aumentam a 5-HT) não causar uma melhoria no humor em voluntários saudáveis, sugere que a 5-HT não influencia diretamente o humor, mas sim atua no enviesamento negativo do processamento de informação emocional, o que predispõe o indivíduo a sofrer de depressão. Contrariamente ao humor, as emoções são uma resposta a estímulos internos e/ou externos, e em pacientes depressivos, as respostas emocionais tendem a ser negativas (Cowen & Browning, 2015). Tal pode ser explicado pelo facto de circuitos da 5-HT estarem envolvidos nos circuitos do processamento emocional, incluindo a amígdala e o córtex pré-frontal. Quando o funcionamento destes circuitos fica alterados é possível que o processamento emocional fique afetado negativamente, explicando o facto dos doentes recuperados sofrerem um risco superior de transtorno clínico de humor, particularmente em situações de adversidade (Cowen, 2008). O processamento automático de informação emocional é suscetível de envolver reaprendizagem de uma gama de associações emocionais, o que

pode explicar um aparecimento gradual da atividade antidepressiva dos fármacos. Além disso, a noção de que a "reaprendizagem" está envolvida na melhoria subjetiva na depressão apoia que os medicamentos antidepressivos promovem a plasticidade sináptica, um conceito classicamente associado à aprendizagem (Cowen & Browning, 2015).

Em suma, a diminuição da função dos sistemas serotoninérgicos pode comprometer mecanismos de manutenção de recuperação da doença, e não propriamente a diminuição do humor em pessoas mais vulneráveis. Contudo, demonstrou-se que esta pode estar relacionada com o desenvolvimento da depressão, principalmente em quem já teve episódios anteriores (Cowen, 2008; Cowen & Browning, 2015).

1.2. Serotonina e dopamina

As evidências sobre o papel de monoaminas na depressão basearam-se em efeitos depressogênicos de agentes depletors de aminas, como a reserpina, e das ações dos fármacos antidepressivos, demonstrando que se a 5-HT tem um papel fisiológico na depressão, níveis reduzidos de dopamina estão também relacionados com a doença (Andrews et al., 2015; Gordon & Goelman, 2016; Grace, 2016).

Existe atualmente um maior conhecimento dos neurónios dopaminérgicos relativamente aos serotoninérgicos, uma vez que os neurónios 5-HT existem em menor quantidade no sistema nervoso central e são mais difíceis de identificar pelas técnicas atualmente disponíveis; avanços na optogenética poderão contornar estes desafios no futuro (Cowen & Browning, 2015).

Foi demonstrado que existe relação entre o sistema serotoninérgico e o sistema dopaminérgico, uma vez que a estimulação serotoninérgica do córtex pré-frontal ou do núcleo estriado leva a um aumento de libertação de dopamina, uma *up-regulation*² de recetores dopaminérgicos de tipo D₂ nos gânglios da base e no cerebelo em doentes depressivos. A relação entre estes dois sistemas é mediada pelo complexo da habenula (Gordon & Goelman, 2016; Proulx, Hikosaka & Malinow, 2014).

A neurociência computacional permitiu concluir que os neurónios dopaminérgicos possuem uma função contrária aos serotoninérgicos. Os primeiros estão envolvidos na previsão do erro que permite avaliar a diferença entre a recompensa

²regulação crescente.

esperada e aquela que de facto se recebeu. Quando a recompensa é inesperada, a atividade destes neurónios fica mais acentuada. Quanto aos neurónios serotoninérgicos, foi sugerido que representam um sinal para estímulos punitivos que consiste na transmissão de informação de eventos que são piores do que o esperado. O aumento da atividade dos sistemas serotoninérgicos parece permitir evitar ações previamente sentidas como adversas. Tal liga a serotonina ao processamento da inibição comportamental, já que quanto maior for a frequência com que o indivíduo espera ser punido, mais vantajosa será para ele uma abordagem cautelosa para essa ação. Em conclusão, as respostas comportamentais do indivíduo a ameaças e *stress* estão, em parte, influenciadas pela 5-HT (Cowen & Browning, 2015; Msetfi et al., 2016; Proulx et al., 2014).

2. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

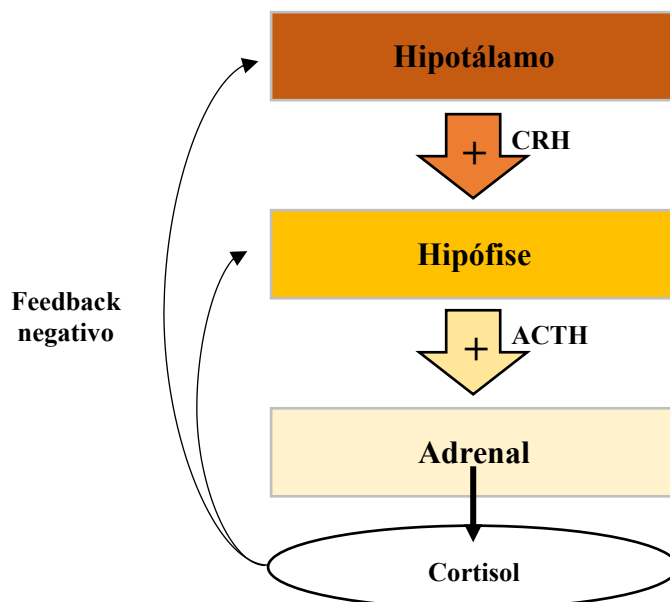
O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) faz parte do sistema neuroendócrino, e está envolvido na homeostasia fisiológica e na resposta ao *stress*. Alterações neste sistema estão associadas a desequilíbrios hormonais e comportamentais (Du & Pang, 2015; Goel et al., 2014; Stephens & Wand, 2012; Sudo et al., 2004).

A atividade do eixo HPA está dependente de vários mecanismos reguladores que ocorrem no nosso organismo. Para conseguirmos entender a sua relação com a depressão, é necessário contextualizar estes mecanismos e perceber de que forma a sua desregulação e atividade anormal terão impacto no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, já que muitos estudos apontam nesse sentido (Jurueña, Cleare & Pariante, 2004; Yokoyama et al., 2015).

A sua atividade é dependente da secreção por parte do hipotálamo da hormona libertadora de corticotropina (CRH) e vasopressina (AVP), sendo que estes últimos são responsáveis pela ativação da secreção pela hipófise anterior da hormona adrenocorticotrófica ou corticotropina (ACTH), responsável pela estimulação da secreção de glicocorticóides, principalmente o cortisol, pelo córtex adrenal (figura 3). Os glicocorticóides, por sua vez, vão interagir com os seus recetores localizados numa panóplia de tecidos-alvo, entre eles o eixo hipotálamo-hipófise; aqui, terão como ação inibir por feedback negativo a secreção de ACTH pela hipófise e de CRH pelo hipotálamo, tendo um papel primordial na homeostasia do organismo e na resposta a fatores de *stress* externos. Esta ação inibitória na secreção de ACTH tem como objetivo limitar a produção destes corticosteroides, a fim de se minimizar os efeitos catabólicos,

antirreprodutivos e imunossupressivos que lhe são característicos (Du & Pang, 2015; Juruena et al., 2004; Prenderville, Kennedy, Dinan & Cryan, 2015; Tsigos & Chrousos, 2002).

A hiper ou hipoatividade deste eixo demonstrou ser relevante para diversos transtornos psiquiátricos. O aumento da sua atividade está associado a depressão melancólica, anorexia nervosa, transtorno obsessivo compulsivo, pânico, alcoolismo crónico, abstinência de álcool e narcóticos, exercício excessivo, diabetes *mellitus* mal controlada, abuso sexual na infância e hipertireoidismo. Por outro lado, nos transtornos de *stress* pós-traumático, depressão sazonal, depressão atípica e síndrome da fadiga crónica, verifica-se uma diminuição da sua atividade (Juruena et al., 2004; Mello et al., 2007).



CRH – Hormona libertadora da corticotropina; ACTH – Hormona adrenocorticotrófica ou corticotropina

Figura 3 - Representação esquemática do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

O teste de supressão com dexametasona é um método de avaliação da função do eixo HPA. É administrada dexametasona, um glucocorticoide sintético, que possui alta afinidade para os recetores de glucocorticoides. Assim, há uma simulação da cascata molecular do feedback negativo e ocorre supressão da libertação do cortisol. No entanto, em indivíduos depressivos, esta supressão não é registada, e os valores de cortisol no sêrum/plasma não estão diminuídos. Nestes doentes foi demonstrado que existe um aumento da atividade do eixo devido, provavelmente, a uma menor sensibilidade dos

recetores aos glucocorticoides no hipotálamo e adenohipófise (Du & Pang, 2015).

Está ainda comprovado que os neurónios produtores de CRH recebem inervação catecolaminérgica, serotoninérgica e dopaminérgica, o que faz com que estes neurotransmissores possam ter um papel relevante no seu funcionamento. Exemplo disso é a serotonina, que através dos seus recetores de subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} e 5-HT₂ possui uma ação estimulante sobre o núcleo paraventricular hipotalâmico, estimulando a produção de CRH. A noradrenalina não tem uma ação tão linear, podendo ter um efeito excitatório em doses baixas, via recetores alfa-adrenérgicos, e um efeito inibitório em doses altas, através dos recetores beta-adrenérgicos (Jurueña et al., 2004).

Este eixo é responsável pela resposta a fatores de *stress* tanto internos, como externos e, tal como verificaremos no subcapítulo seguinte, o *stress* tem um papel importante na depressão. A desregulação deste está maioritariamente associada a casos de depressão crónica e episódios depressivos graves, considerando-se algo reversível, na medida que regride no caso da síndrome depressiva ser tratada (Jurueña et al., 2004; Mello et al., 2007; Tsigos & Chrousos, 2002).

Na depressão maior, a maioria dos doentes possuem níveis significativamente aumentados de cortisol no plasma, urina e no líquido cefalorraquidiano e ainda hipertrofia da hipófise e da glândula adrenal (Jurueña et al., 2004; Mello et al., 2007).

3. Envelhecimento e *stress* crónico

O equilíbrio homeostático do organismo é um processo dinâmico que é afetado por fatores internos e externos, designados por fatores *stressores*. O *stress* pode ser uma consequência de processos inflamatórios, traumáticos ou psicológicos. O sistema que controla o *stress* depende sobretudo da interação de três sistemas: sistemas mesocorticais e mesolímbicos (antecipação), amígdala e o hipocampo (iniciação, propagação e terminação da atividade do sistema do *stress*) e o núcleo arqueado (sensação da dor) (Borre et al., 2014; Tsigos & Chrousos, 2002).

O funcionamento do sistema mesolímbicocortical é afetado pelo envelhecimento, sendo que cada vez mais o indivíduo fica suscetível a fatores *stressores*, tornando-se mais difícil ultrapassá-los. Exemplo disso são os episódios de vida traumáticos ou crónicos de *stress* (Prenderville et al., 2015).

A alteração da plasticidade cerebral, a desregulação do sistema imunitário, e o risco acrescido da ocorrência de distúrbios cerebrais estão relacionados com o envelhecimento e o *stress* crónico, e têm repercussões ao nível cognitivo e emocional. Enquanto que o *stress* agudo é uma resposta natural do organismo, indispensável para a resposta a estímulos externos, o *stress* crónico resulta em consequências adversas para o cérebro e comportamento. De facto, cerca de 80% dos episódios de depressão têm como base o *stress* psicológico crónico (Eyre & Baune, 2012; Juruena et al., 2004; Prenderville et al., 2015).

Pesquisas recentes demonstram que o *stress* e a depressão estão associados a atrofia e perda de neurónios e da glia, o que leva a uma diminuição do tamanho e da função de diversas regiões do cérebro, nomeadamente o sistema límbico e suas conexões, responsáveis pelo controlo do humor e das emoções (Duman & Voleti, 2012; Prenderville et al., 2015). De facto, o hipocampo, estrutura muito estudada do sistema límbico, parece ser a única área do cérebro que continua a produzir neurónios já na idade adulta, através da neurogénese. Além de ter um papel evidente na aprendizagem e na memória, também interfere no desenvolvimento da depressão. Foi verificado que em cerca de 10 a 15% de doentes depressivos existe uma diminuição do volume do hipocampo. As causas que estão na base desta diminuição de volume nos doentes depressivos não estão ainda completamente compreendidas, mas pensa-se que esta esteja relacionada com a perda de neurónios, retração dendrítica e reduzida neurogénese hipocampal. Diversos estudos mostraram que um elevado nível de *stress* pode levar a um aumento da atrofia dendrítica ao nível do hipocampo e à supressão da neurogénese nos neurónios do giro dentado. Enquanto o exercício físico e a aprendizagem levam ao aumento da neurogénese, o processo natural de envelhecimento e o *stress* crónico levam à sua diminuição. Além disso, fármacos antidepressivos aumentam o *turnover* de neurónios do hipocampo ao aumentarem o processo de neurogénese (Gordon & Goelman, 2016; Haase & Brown, 2015).

A ativação prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) induzido pelo *stress* crónico em animais adultos tem como repercussões a hipertrofia da glândula adrenal, hipersecreção basal de corticosterona, feedback negativo do eixo HPA não funcional, diminuição da expressão dos recetores de glucocorticoides no hipocampo e atrofia dendrítica em várias regiões do cérebro, incluindo o hipocampo (Prenderville et al., 2015).

Tal como o *stress* crónico, o envelhecimento pode estar relacionado com a depressão, uma vez que leva a alterações fenotípicas comportamentais diferentes das que são registadas num organismo mais jovem; estas alterações estão dependentes de vários fatores, tanto ambientais, como socioeconómicos (Prenderville et al., 2015).

O *stress* crónico partilha então algumas semelhanças com as modificações cerebrais do envelhecimento, o que pode ser indicativo que ambos possuem mecanismos comuns, podendo originar alterações a nível cerebral e comportamental que podem estar na origem da depressão. O envelhecimento está associado à hiperativação do eixo HPA, défice do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), do fator de crescimento do nervo de induzível (VGF) e de neurotransmissores, como a 5-HT, a noradrenalina, a dopamina, o glutamato e ácido γ -aminobutírico (GABA). Além disso, tal como será referido no subcapítulo 6 com maior relevo, também a microbiota intestinal do indivíduo fica alterada com o envelhecimento, favorecendo uma detioração do sistema imunológico e um ambiente pro-inflamatório. O processo inflamatório associado à idade, além de levar ao aumento das citocinas, aumenta os danos oxidativos, à ativação das células da glia, à lesão da barreira hematoencefálica e à infiltração de células imunitárias periféricas (Borre et al., 2014; Prenderville et al., 2015).

É de salientar que os comportamentos depressivos registados tardiamente estão muitas vezes associados a outras condições médicas e distúrbios neurológicos, e são consideravelmente menores quando comparados com uma população mais jovem, apesar de se registar no grupo dos adultos idosos sintomas depressivos subclínicos preocupantes. São também observados um maior número de casos nas mulheres, sendo que estes valores duplicam após os 70 anos de idade, tal como referido no subcapítulo 2.2. do capítulo 2 (Prenderville et al., 2015).

4. Microglia

A microglia está envolvida em vários tipos de desordens neuropsiquiátricas e tem vindo recentemente a ganhar maior relevância na área da depressão. A microglia é responsável pela libertação a nível central de citocinas pró-inflamatórias. Os mecanismos neuroinflamatórios na depressão, tal como referido no subcapítulo 1.1., podem levar a uma disfunção ao nível das monoaminas, como diminuição da concentração de 5-HT,

desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), anormalidades na neurogênese, sendo que estes mecanismos têm na sua base células T, macrófagos, astrócitos e microglia (Brummett et al., 2008; Eyre & Baune, 2012; Hellwig et al., 2015; Yirmiya, Rimmerman & Reshef, 2015).

Os macrófagos derivados de monócitos parecem regular as funções da microglia através da secreção de fatores de crescimento e citocinas anti-inflamatórias, podendo atenuar a libertação de mediadores neurotóxicos libertados através da microglia. Os astrócitos podem ainda ter um papel regulador na supressão das respostas neurotóxicas da microglia que podem ser relevantes na depressão (Eyre & Baune, 2012).

Assim, um tratamento que seja supressor da microglia, como a Minociclina (um antibiótico tetracíclico), pode ser uma nova estratégia em doentes depressivos que possuem elevados níveis de marcadores pro-inflamatórios (Pusic, Pusic, Kemme & Kraig, 2014; Yirmiya et al., 2015).

Distúrbios na estrutura e funcionamento da microglia estão relacionados com a depressão e, conseqüentemente, a deficiências na neurogênese e neuroplasticidade. A disfunção da microglia pode ter como base uma ativação inflamatória intensificada (aquando, por exemplo, de infeções, trauma, acidente vascular cerebral, *stress* de curta duração e doenças neurodegenerativas ou autoimunes) ou alterações do funcionamento destas células (provocados, por exemplo, pelo envelhecimento ou exposição a *stress* crónico) (Hellwig et al., 2015; Yirmiya et al., 2015).

5. Amígdala

A amígdala, localizada no lobo temporal do cérebro, tem um papel fundamental nas emoções e é conhecida como uma estrutura que responde a estímulos que predizem recompensas, em que as recompensas distantes são consideradas menos valiosas do que as recompensas imediatas (Hernádi, Grabenhorst & Schultz, 2015; Kraehenmann et al., 2015; Mosher & Rudebeck, 2015).

Kraehenmann et al. (2015) demonstraram que existe uma redução na antecipação das respostas de recompensa e punição quando existe uma disfunção ao nível da amígdala. Os distúrbios de humor estão relacionados com a desregulação no circuito orbitofrontal-amígdala. Uma diminuição dos níveis de 5-HT na amígdala leva a uma reversão na aprendizagem, uma diminuição na sensibilidade à punição e perda de controlo

comportamental. A amígdala é responsável pela percepção sensorial, algo que ocorre subconscientemente e que está normalmente amplificado aquando de condições psicopatológicas, como a depressão.

Hernádi, Grabenhorst & Schultz (2015) permitiram avanços na compreensão da função da amígdala. Um dos sintomas da depressão é a falta de interesse e motivação para planos futuros, algo que pode ter na sua origem um mau funcionamento no circuito das recompensas e punições. As recompensas distantes estão associadas a um planeamento e tomada de decisões que envolvem várias etapas e objetivos definidos. O estudo realizado descobriu que a amígdala modula a percepção das recompensas, sendo que os neurónios da amígdala mostram ter uma atividade orientada para o futuro, e favorece os planos para a obtenção de uma determinada recompensa, tendo em conta os custos e benefícios de cada ação. Estes resultados sugerem que a amígdala é importante na orientação do comportamento a fim de se alcançar objetivos distantes, algo que na depressão está afetado (Hernádi et al., 2015; Mosher & Rudebeck, 2015).

6. Microbiota

No intestino grosso, existem cerca de 10^{14} a 10^{15} bactérias, o que corresponde a 10 a 100 vezes mais bactérias do que as células eucarióticas no corpo humano. Esta população de microrganismos é designada por microbiota intestinal. O conjunto dos seus genes forma o microbioma (cerca de 100 a 150 vezes mais genes do que o genoma humano) (Borre et al., 2014; Luna & Foster, 2015).

A colonização do intestino pelas bactérias ocorre imediatamente após o momento do parto, sendo que este microbiota provém inicialmente da mãe e um ano depois do nascimento desenvolve-se um microbiota mais complexo. O microbiota intestinal de um adulto é constituído por mais de 1000 espécies diferentes. Este varia de indivíduo para indivíduo e pensa-se que é parcialmente determinado geneticamente. A alimentação constitui um elemento-chave na composição desta flora intestinal. Quando se atinge a idade adulta, a diversidade e a estabilidade do microbiota diminui (Borre et al., 2014; Cryan & Dinan, 2012).

Vários estudos têm demonstrado que o microbiota está envolvido no funcionamento do sistema nervoso central, na manutenção da homeostase e na saúde, podendo estar implicado em várias doenças. As evidências sobre o seu papel no cérebro

têm por base testes com antibióticos, probióticos, prébióticos, transplante de microbiota fecal, estudos de infecção gastrointestinal e estudos em animais livres de bactérias (*germ-free*). Além do seu envolvimento na saúde, protegendo o hospedeiro de eventuais patógenos, o microbiota está também relacionado com a absorção de gordura da dieta e seu armazenamento nos diversos tecidos, com a metabolização de nutrientes alimentares e de medicamentos (Borre et al., 2014; Dinan & Cryan, 2013; Luna & Foster, 2015; Yano et al., 2015).

O eixo cérebro-intestino é um sistema de comunicação bidirecional entre o SNC e o intestino, que ocorre através de mecanismos neurais, imunológicos e endócrinos (por exemplo, via eixo hipotálamo-hipófise adrenal). Além de ter uma função chave na regulação da função digestiva e da saciedade, o cérebro tem efeitos na inflamação intestinal, na síndrome de dor abdominal crônica, em distúrbios alimentares e do comportamento. Caso haja alguma perturbação pode levar a consequências negativas ao nível fisiopatológico (Cryan & Dinan, 2012; Dinan & Cryan, 2013; O'Mahony et al., 2015; Prenderville et al., 2015).

A relação deste eixo com o microbiota influencia a resposta ao *stress*, a percepção da dor, a neuroquímica, a cognição e o comportamento. Estudos recentes demonstram que o microbiota possui um papel fundamental nas fases de neurodesenvolvimento, pelo que alterações registadas numa fase inicial da vida durante a colonização e desenvolvimento do microbiota podem vir mais tarde a traduzir-se em problemas de saúde mental. A infância e a adolescência são os períodos em que se registam maior número de alterações no desenvolvimento microbiano e cerebral. Diversos fatores endógenos e exógenos vão interferir na composição do microbiota na fase pré-natal, como: a dieta materna, *stress*, infecções patogénicas microbianas e fármacos, podendo levar a um desequilíbrio e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de certas patologias como o autismo, o transtorno do défice de atenção e hiperatividade (TDAH) e esquizofrenia. O microbiota pode afetar ainda processos de remodelação sináptica que ocorrem na fase pós-natal, altura em que há uma consolidação dos circuitos neurais. Tratando-se de uma fase crítica de desenvolvimento, pode traduzir-se mais tarde em alterações na fase adulta (Borre et al., 2014; Dinan & Cryan, 2013; Luna & Foster, 2015).

A hipótese de que o microbiota intestinal está relacionada com a depressão tem ganho cada vez mais ênfase nos últimos tempos, uma vez que estudos recentes demonstraram a existência de perturbações na composição do microbiota intestinal em

modelos animais de depressão e de *stress* crónico. A frequente comorbilidade entre sintomas psiquiátricos associados ao *stress* e desordens gastrointestinais, como a síndrome do cólon irritável e doença inflamatória do intestino, é mais uma evidência de que este tem implicações ao nível destes distúrbios funcionais (Borre et al., 2014; Cryan & Dinan, 2012; Dinan & Cryan, 2013).

Os indivíduos que sofrem desta doença, tal como referido no subcapítulo 2, têm frequentemente alterações ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA): níveis elevados de cortisol no plasma, hormona libertadora da corticotropina (CRH) elevada no líquido cefalorraquidiano associado a uma falha na supressão do cortisol com recurso a dexametasona e ainda um aumento de concentração de citocinas pro-inflamatórias. É consensual que os micróbios influenciam o funcionamento deste eixo e o sistema imunitário (Dinan & Cryan, 2013).

As bactérias endógenas formadoras de esporos produzem metabolitos que promovem a síntese de 5-HT pelas células enterocromafins do trato gastrointestinal, e fornecem 5-HT para a mucosa, lúmen e plaquetas em circulação (Yano et al., 2015).

Sudo et al. (2004) demonstraram que ratos com um trato gastrointestinal estéril possuem uma hiperatividade no eixo HPA em resposta ao *stress*, que pode ser revertida com recurso à bactéria *Bifidobacterium infantis*, predominante no intestino na infância e probiótico muito utilizado (Dinan & Cryan, 2013). Outros estudos demonstraram que, no rato, quando há uma ausência de colonização bacteriana, as concentrações séricas de 5-HT estão substancialmente reduzidas e as células enterocromafins são morfologicamente maiores do que em ratos controlo convencionalmente colonizados, o que sugere que as bactérias influenciam o desenvolvimento das células produtoras da 5-HT (Yano et al., 2015).

Em doentes depressivos, o filo *Bacteroides* existe em menor quantidade e é sugerido que o aumento da permeabilidade intestinal e a translocação de bactérias pode levar ao aumento da inflamação em indivíduos depressivos (Dinan & Cryan, 2013).

Foi demonstrado que condições de *stress* e de doença podem afetar a função intestinal e levar a perturbações ao nível do microbiota. Estes fatores levam a alteração da permeabilidade da barreira epitelial intestinal e, conseqüentemente, à passagem de bactérias patológicas que podem interagir com células imunitárias e do sistema nervoso periférico. Como resposta, pode ocorrer uma ativação da resposta imunitária, havendo um aumento da produção de mediadores pro-inflamatórios e uma função anormal do

intestino e do SNC. Doentes depressivos possuem maior número de anticorpos para lipossacarídeos derivados de enterobactérias gram negativo, comparativamente a indivíduos saudáveis (Borre et al., 2014).

Assim, a modulação do eixo cérebro-intestino é atualmente um importante alvo para o desenvolvimento de novos tratamentos. Novas estratégias terapêuticas têm vindo a ser consideradas para doenças como a obesidade, alterações de humor, transtornos de ansiedade e perturbações gastrointestinais. O recurso a antibióticos, como a Minociclina, que atua sobre bactérias gram positivo e gram negativo, tem resultados positivos na depressão, sendo que doentes depressivos podem beneficiar da associação de Minociclina com um antidepressivo clássico (Borre et al., 2014; Dinan & Cryan, 2013).

Alternativas que visem o aumento da função de barreira do epitélio intestinal também são importantes, sendo que a administração de probióticos, como *Lactobacillus farciminis*, *Bacteroides fragilis* e *Lactobacillus salivarius* podem conseguir reverter esta disfunção da permeabilidade intestinal (Borre et al., 2014).

É importante ter ainda em consideração que além da dieta do indivíduo, também a saúde da mãe constitui um papel crítico no desenvolvimento microbiano, pelo que a caracterização da composição do microbiota aquando da gravidez pode ser um passo importante no desenvolvimento de uma nova alternativa de tratamento (Borre et al., 2014; Dinan & Cryan, 2013).

CAPÍTULO III – Tratamento farmacológico e não farmacológico

1. Terapêuticas farmacológicas

Os antidepressivos são a escolha de primeira linha no tratamento das depressões moderadas a severas, no entanto não o são no caso de uma depressão ligeira ou subliminar (Marcus et al., 2012).

Estima-se atualmente que cerca de 30% dos indivíduos sujeitos a terapêutica antidepressiva não respondem ao tratamento e que a taxa de remissão varia entre 42% e 46% (Cai et al., 2013; Nature Publishing Group, 2004; Rocha, Fuzikawa, Riera & Hara, 2013).

A terapêutica antidepressiva tem como objetivo alterar os níveis de serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA), bloqueando a recaptação ou degradação destas monoaminas (Moraes et al., 2007).

Além dos efeitos antidepressivos, há alterações no humor, na cognição, na percepção, no sono e no apetite, que podem levar a frequentes mudanças na medicação ou até mesmo a falha na adesão à terapêutica (Blier & El Mansari, 2013; Duman & Voleti, 2012; Kepser & Homberg, 2015; Schloesser, Martinowich & Manji, 2012). De todos os indivíduos que fazem este tratamento, apenas metade faz a medicação tal como foi prescrita. Exemplos de fatores que levam a falha na adesão à terapêutica são: iliteracia em saúde, baixo envolvimento na decisão da terapêutica, prescrição de regime medicamentoso complexo, barreiras de comunicação, falta de conhecimento à priori dos efeitos adversos, acompanhamento clínico por vários médicos e acesso limitado a cuidados médicos (Brown & Bussell, 2011).

Apenas um terço dos indivíduos respondem ao tratamento com o primeiro fármaco prescrito, e dois terços após várias tentativas. O intervalo de tempo que demora a serem registados resultados clínicos é também uma limitação desta terapêutica, podendo variar entre semanas a meses (Brandon & McKay, 2015; Duman & Voleti, 2012; Hansson et al., 2010).

Inicialmente, os fármacos antidepressivos podem agravar a tendência para pensamentos suicidas (Cowen, 2008; Kroeze et al., 2012). A explicação possível para tal será abordada no subcapítulo dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (1.3.).

Nos próximos subcapítulos, serão apresentados alguns dos grupos mais relevantes com ação antidepressiva.

1.1. Inibidores da monoaminaoxidase (iMAO)

Os inibidores da monoaminoxidase (iMAO) foram o primeiro grupo terapêutico que surgiu para o tratamento da depressão. Estes fármacos atuam através da inibição do enzima de degradação das monoaminas, a monoaminoxidase (MAO), localizada nas membranas externas das mitocôndrias e envolvida no metabolismo da 5-HT, NA e DA. Ao ser inibida, ocorre uma diminuição da degradação destes neurotransmissores e, conseqüentemente, um aumento da sua concentração na fenda sináptica por aumento da sua libertação (Aguiar et al., 2011; David & Gardier, 2016; Moreno, Moreno & Soares, 1999).

A MAO possui dois subtipos: a MAO-A e a MAO-B. No tratamento da depressão, são usados os iMAO-A. Existem dois subgrupos dos iMAO-A: os que se ligam de forma irreversível à MAO-A, como a Fenelzina e a Isocarboxazida, subgrupo mais antigo não usado atualmente, e os que se ligam de forma reversível, como a Moclobemida (Zorix[®], dose terapêutica de 300-600 mg/dia) e o Pirlindol (Implementor[®], dose terapêutica de 150-200 mg/dia) (Aguiar et al., 2011; Moreno et al., 1999). A MAO-A está também envolvida na metabolização da tiramina (proveniente da tirosina – precursor das catecolaminas). A tiramina é uma monoamina vasoativa, que promove a vasoconstrição, hipertensão arterial, taquicardia, dor torácica e dor de cabeça severa. Quando é utilizado um fármaco inibidor seletivo da MAO-A (como a Moclobemida), é importante seguir-se uma dieta pobre em tiramina. De facto, um aumento das catecolaminas e da tiramina por ingestão de alimentos ricos nela e devido a ação dos iMAO pode levar a crises hipertensivas graves, a hemorragias intracranianas e a morte. Exemplos de alimentos a evitar são: queijo, banana, charcutaria, fígado e favas. A utilização destes fármacos é limitada devido aos seus efeitos secundários graves (Aguiar et al., 2011; Moreno et al., 1999).

1.2. Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Tal como os inibidores da monoaminoxidase (iMAO), os antidepressivos tricíclicos (ADT) foram os primeiros fármacos antidepressivos que surgiram na década de 50. Estes têm como ação bloquear a recaptção das monoaminas NA, 5-HT e em menor quantidade a DA. O seu nome está relacionado com os três anéis que possuem na estrutura

química, variando apenas o seu radical, que pode ser um grupo amina secundária ou terciária. As aminas secundárias, como a Desipramina e a Nortriptilina (Norterol[®], dose terapêutica de 100-150 mg/dia), inibem preferencialmente a recaptura de NA, e as terciárias, como a Imipramina (Tofranil[®], dose terapêutica de 75-150 mg/dia) e a Amitriptilina (Adt[®], dose terapêutica de 75-150 mg/dia), inibem preferencialmente a recaptura de 5-HT (Aguiar et al., 2011; David & Gardier, 2016; Moreno et al., 1999).

São ainda antagonistas dos recetores muscarínicos, histamínicos do tipo 1 e α_2 -adrenérgicos, responsáveis pelos seus efeitos adversos. O bloqueio dos recetores muscarínicos vai impedir a ação da acetilcolina (efeitos anticolinérgicos) sobre diversas estruturas alvo que podem, por exemplo, levar a visão turva, xerostomia, taquicardia, retenção urinária e obstipação. O bloqueio dos recetores histamínicos do tipo 1 pode levar a sedação e aumento de peso e o bloqueio dos recetores α_2 promove a hipotensão ortostática e tonturas (Aguiar et al., 2011; Moreno et al., 1999).

1.3. Inibidores seletivos da recaptura da serotonina (ISRS)

De todas as terapêuticas medicamentosas antidepressivas, os inibidores seletivos da recaptura da serotonina (ISRS) são os mais prescritos, uma vez que a sua segurança em adultos foi provada, o que faz deles também os mais aconselhados em grávidas e em situações pós-parto (Brandon & McKay, 2015; Duman & Voleti, 2012; Kepser & Homberg, 2015; Kroeze et al., 2012; Samuels et al., 2015).

Foi em 1987 que a *Food and Drug Administration* (FDA), entidade responsável pelo controlo da medicação, aprovou o primeiro fármaco ISRS, a Fluoxetina (Prozac[®], dose terapêutica 20 mg/dia). Desde então, juntaram-se a este cinco outros: Sertralina (Zoloft[®], dose terapêutica de 50 mg/dia), Paroxetina (Paxetil[®], dose terapêutica de 20-50 mg/dia), Citalopram (Zitolex[®] dose terapêutica de 20 mg/dia), Fluvoxamina (Dumyrox[®] dose terapêutica de 100 mg/dia) e Escitalopram (Cipralex[®] dose terapêutica de 10 mg/dia) (Furukawa et al., 2016). A Fluvoxamina e a Fluoxetina têm diferentes níveis de seletividade para os transportadores da 5-HT, NA e DA, enquanto que o Citalopram, o Escitalopram, a Paroxetina e a Sertralina têm uma alta afinidade para o 5-HTT, mas uma fraca afinidade para os transportadores da NA e da DA (Kroeze et al., 2012).

O seu mecanismo consiste no bloqueio da recaptção da 5-HT, através do bloqueio do seu transportador 5-HTT, aumentando os níveis de 5-HT extracelulares na sinapse (David & Gardier, 2016; Kroeze et al., 2012; Msetfi et al., 2016).

Como efeitos adversos, são descritos: insónia, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, ansiedade, agitação, acatisia, tremor e disfunção sexual em cerca de 60% dos pacientes (Duman & Voleti, 2012; Kroeze et al., 2012; Oosting et al., 2016). Os ISRS podem aumentar em 80% o risco de pensamentos e comportamentos suicidas e em cerca de 130% os comportamentos de agitação e hostilidade em crianças com depressão maior (Kroeze et al., 2012)

Apesar dos mecanismos pelos quais atuam na depressão não estarem completamente conhecidos, tanto em animais como em humanos, foi descoberto que a coadministração de ISRS e antagonistas do recetor 5-HT_{1A} melhoram a resposta antidepressiva, o que demonstra que a ação clínica destes fármacos depende também deste recetor (Duman & Voleti, 2012; Kroeze et al., 2012).

Relativamente aos recetores serotoninérgicos, estudos demonstram que a ativação dos recetores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D} e 5-HT₄ tem um papel primordial para se verificarem efeitos antidepressivos dos fármacos ISRS, enquanto que a ativação dos recetores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ e 5-HT₇ parece ser prejudicial. Assim, uma intervenção terapêutica ideal teria de ter uma ação agonista nos primeiros, e uma ação antagonista nos últimos (figura 4) (David & Gardier, 2016).

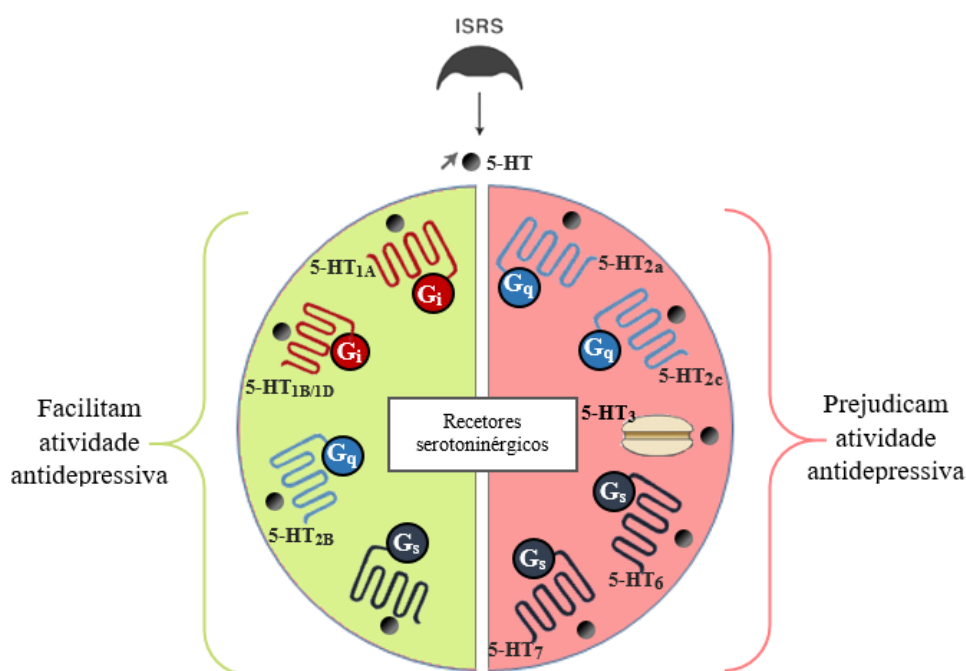


Figura 4 - Efeito dos receptores serotoninérgicos na atividade antidepressiva dos ISRS (Adaptado de David & Gardier, 2016).

Estudos demonstraram que o aumento dos níveis de 5-HT com estes fármacos não melhora o humor em voluntários saudáveis. Ou seja, a 5-HT não influencia diretamente o humor, e não será essa a atuação chave deste fármaco, mas sim através de uma alteração do processamento de informação emocional, que tende a ser negativo nos doentes depressivos. Estudos neurofisiológicos demonstraram ainda que tanto em indivíduos saudáveis, como em doentes depressivos, os ISRS têm resultados positivos na forma como o cérebro avalia informação de valência emocional, mesmo antes de ocorrerem os efeitos antidepressivos clínicos (Cowen & Browning, 2015).

Estudos demonstraram ainda que a depressão pode ter uma ligação a uma diminuição da plasticidade neuronal e que os ISRS influenciam esta neuroplasticidade ao aumentarem a expressão de fatores de neuroplasticidade, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Após tratamento com este grupo de fármacos, é registado um aumento na expressão do BDNF. Assim, estes fatores podem ter um importante papel na resposta ao tratamento e na recuperação da doença (Cowen & Browning, 2015; Kroeze et al., 2012).

O atraso na resposta aos ISRS (de 2 a 4 semanas) parece estar relacionado com uma sobreativação dos auto-recetores somatodendríticos (5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}) do terminal pré-sináptico pela 5-HT. Estes recetores estão acoplados a uma proteína G_i (inibitória), tendo como consequência um aumento de permeabilidade ao ião potássio, tornando o neurónio serotoninérgico menos excitável. A 5-HT – que está em maior quantidade na fenda sináptica após o bloqueio do seu transportador pelo ISRS – atua nos auto-recetores do neurónio e, por um mecanismo de retrocontrolo, diminui a exocitose desse neurotransmissor, resultando numa menor ação clínica no início do tratamento (figura 5) (David & Gardier, 2016; Kroeze et al., 2012). Esta pode ser uma das explicações possíveis para o aumento das ideações suicidas aquando do início do tratamento, podendo a redução dos níveis da 5-HT estar relacionados com o registo deste tipo de episódios (Khan & Bernadt, 2011).

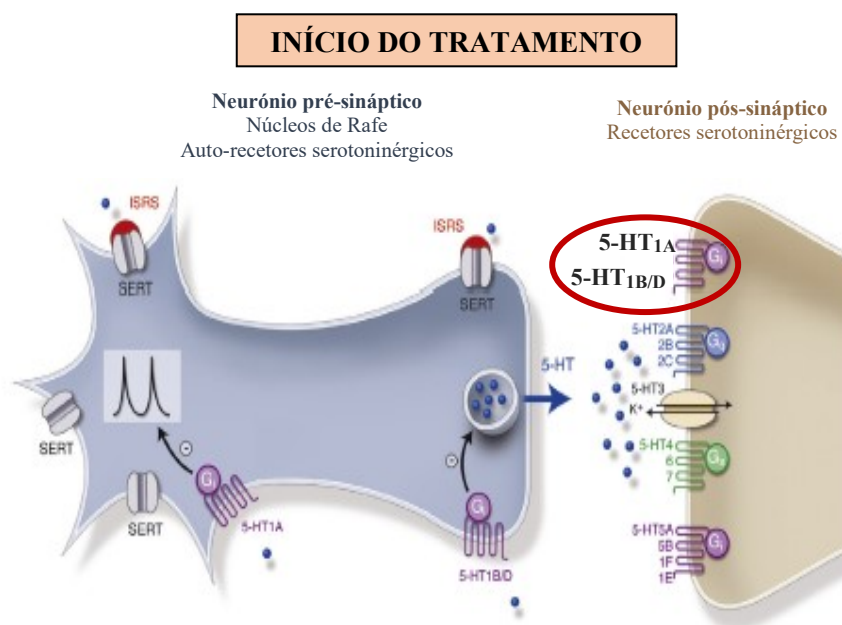


Figura 5 - Representação esquemática da ação do ISRS na administração única (Adaptado de David & Gardier, 2016).

Numa terapêutica crónica, há uma dessensibilização progressiva dos auto-recetores 5-HT_{1A}, levando a um aumento da excitabilidade do neurónio pré-sináptico serotoninérgico, maior libertação de 5-HT e ação desta nos recetores serotoninérgicos pós-sinápticos. Por esse motivo, os ISRS são também considerados agonistas indiretos destes recetores (ver figura 6) (David & Gardier, 2016; Kroeze et al., 2012).

ADMINISTRAÇÃO CRÓNICA

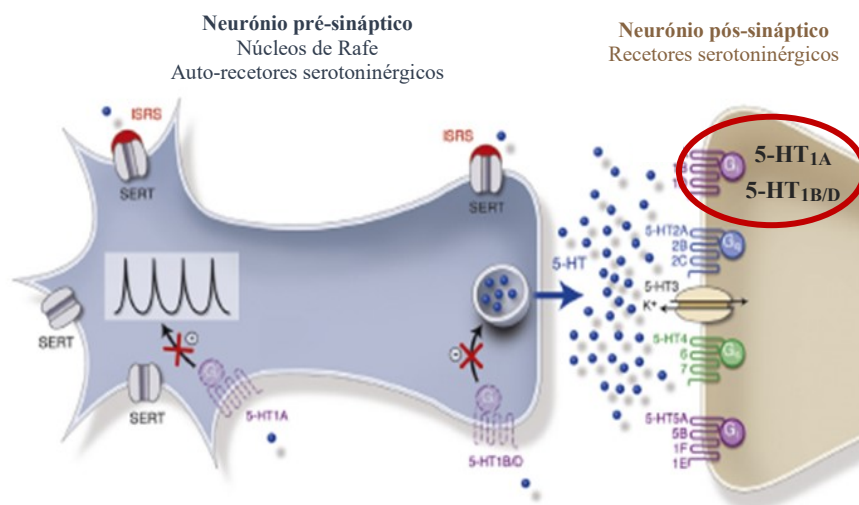


Figura 6 - Representação esquemática da ação do ISRS numa administração crónica; dessensibilização do auto-receptor 5-HT_{1A} (Adaptado de David & Gardier, 2016).

Tendo em conta as alterações verificadas ao longo do tratamento, uma estratégia para melhorar a rapidez da resposta antidepressiva é a inativação do auto-receptor 5-HT_{1A} e do recetor 5-HT_{1B} (com recurso ao Pindolol) em associação a um ISRS. No entanto, os resultados desta abordagem terapêutica são moderados, sendo que a ativação quer dos recetores pré-sinápticos, como dos recetores pós-sinápticos continua a ser a que apresenta melhores resultados antidepressivos. De facto, novas pesquisas têm sido feitas neste sentido e foram desenvolvidos dois fármacos: um ISRS associado a um agonista parcial dos recetores 5-HT_{1A} (Vilazodona) e outro com propriedades agonistas do recetor 5-HT_{1A} e inibidor do 5-HTT (Vortioxetina). Ambos serão abordados com maior ênfase no subcapítulo 2.2. e 2.3., respetivamente (David & Gardier, 2016; Kroeze et al., 2012; Oosting et al., 2016; Sanchez, Asin & Artigas, 2015).

1.4. Inibidores da recaptação da 5-HT e NA (ISRSN)

Os inibidores seletivos da recaptação da 5-HT e NA foram aprovados pela FDA em 1993, altura em que surgiu o primeiro fármaco deste grupo terapêutico: a Venlafaxina (Efexor XR[®] dose terapêutica de 75 mg/dia) (Feighner, Boyer & Herbstein, 1993; Furukawa et al., 2016).

Os ISRSN são fármacos que atuam através da inibição da recaptção da serotonina e noradrenalina, contudo o efeito sobre o transportador da noradrenalina é menor (Duman & Voleti, 2012; Kroeze et al., 2012).

Como alguns efeitos adversos associados ao seu uso, descrevem-se: náuseas, tonturas, sonolência, sudorese abundante e tremores (Duman & Voleti, 2012; Kroeze et al., 2012).

2. Novas abordagens terapêuticas

2.1. Antagonistas dos recetores glutamatérgicos NDMA

Novas pesquisas têm sido feitas a fim de contornar a demora na obtenção de resultados benéficos com os antidepressivos clássicos. Os antagonistas não seletivos dos recetores NMDA (*glycine/N-Methyl-D-aspartic acid*), recetor ionotrópico para o glutamato, são um grupo de fármacos que produzem um efeito antidepressivo mais rápido em casos de depressão severa, em indivíduos resistentes aos antidepressivos típicos ou que apresentam comportamento suicida. Têm ainda propriedades psicotomiméticas e efeito anestésico dissociativo (Blier & El Mansari, 2013; Duman & Voleti, 2012; Muller, Pentyala, Dilger & Pentyala, 2016; Zanos et al., 2016).

O circuito neuronal hipocampo-córtex pré-frontal está envolvido na cognição e na memória, e foi demonstrado que a sua conectividade funcional está afetada na depressão maior. Este circuito é rico em recetores para o neurotransmissor excitatório glutamato (recetores NMDA) e para o neurotransmissor inibitório GABA (recetores GABA-A), pelo que novas abordagens antidepressivas devem considerar estes dois sistemas (Muller et al., 2016).

Estudos *postmortem* em cérebros de doentes com depressão maior demonstraram uma atrofia dos neurónios piramidais corticais e uma redução na quantidade de interneurónios GABA-érgicos no córtex pré-frontal (PFC) e no hipocampo, resultante de uma exposição ao *stress* característica desta doença. O efeito deste grupo terapêutico é conseguido através da inibição direta dos recetores NMDA localizados nos interneurónios GABA-érgicos, que leva à desinibição dos neurónios glutamatérgicos e aumento da transmissão glutamatérgica em zonas cerebrais relevantes associadas ao humor. A vantagem destes fármacos é que não atuam no sistema das monoaminas, – que como vimos no ponto 1.3. nem sempre é eficaz – mas sim ao nível do principal neurotransmissor

excitatório do sistema nervoso central, o glutamato, implicado também na sinaptogénese, o que é uma mais valia sabendo-se que a depressão está associada a atrofia neuronal (Duman & Voleti, 2012; Muller et al., 2016; Paoletti, Bellone & Zhou, 2013; Zanos et al., 2016).

A Cetamina pertence ao grupo dos antagonistas dos recetores NMDA. Inicialmente, a Cetamina foi usada desde 1970 como um fármaco com ação anestésica de curta duração (30 minutos) e rápido início de ação (cerca de 1 minuto). Esta substância não causa sedação nem hipnose, sendo que quando o paciente recupera da anestesia não tem memória da intervenção cirúrgica. Esta possui ainda uma ação analgésica mais duradoura. Contrariamente aos fármacos opióides, não causa depressão respiratória (Muller et al., 2016). Estudos recentes concluíram que uma dose subanestésica (0,5 mg/kg) tem uma ação antidepressiva potente e rápida. Foram realizados mais de 50 ensaios clínicos nos Estados Unidos sobre esta molécula e o seu envolvimento na depressão. Os ensaios clínicos mostraram que os seus efeitos antidepressivos são registados após 100 minutos e são mantidos durante 7 dias após uma dose única (Muller et al., 2016; Zanos et al., 2016).

O antagonismo dos recetores NMDA vai conduzir a uma diminuição da excitação em algumas áreas do sistema nervoso. No córtex, vai ter como resultado uma maior atuação dos circuitos inibitórios que possuem o GABA como neurotransmissor. Na medula espinal, vai levar a uma diminuição da acetilcolina que vai originar analgesia. A Cetamina está ainda associada ao aumento da plasticidade sináptica e à sinaptogénese por múltiplos mecanismos celulares e moleculares. Estudos demonstraram que a Cetamina provoca um aumento da estabilidade e função das espinhas dendríticas dependente da estimulação da mTOR (*mammalian target of rapamycin*), complexo enzimático fundamental na regulação da síntese proteica, e que a rapidez da atuação deste fármaco pode estar relacionada com esta. Poderá constituir uma importante ferramenta terapêutica com ação em mecanismos totalmente diferentes dos antidepressivos clássicos. Além disso, o fator BDNF leva à estimulação da mTOR, o que faz com que este fosse considerado um biomarcador periférico relevante na resposta antidepressiva da Cetamina. Estudos demonstram ainda que a estimulação da mTOR pode estar relacionada com a ativação dum outro recetor glutamatérgico ionotrópico, o recetor AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico), que se encontra em quantidades reduzidas no

cérebro envelhecido, sugerindo que a sua diminuição pode ter efeitos depressivos (Muller et al., 2016; Prenderville et al., 2015; Zanos et al., 2016).

Como efeitos adversos, são descritos a perturbação de percepção e memória; elevação da pressão sanguínea; euforia; tonturas; e aumento da libido. Estes efeitos tendem a desaparecer 80 minutos após a infusão. Como efeitos crónicos, inclui-se a cistite ulcerativa; deficiências cognitivas e de memória; danos no fígado; e danos estruturais ao nível do cérebro. Esta é também propícia a abuso, o que limita sua utilização como abordagem na depressão (Duman & Voleti, 2012; Muller et al., 2016; Zanos et al., 2016). Estudos recentes demonstraram que dos dois enantiómeros da Cetamina, a R-Cetamina é a que apresenta um maior potencial antidepressivo e uma maior segurança quanto aos efeitos adversos (Muller et al., 2016; Zanos et al., 2016).

A utilização da Cetamina para tratar a depressão é bastante recente, pelo que ainda estão a ser estudadas novas vias de administração, como oral e intranasal (que tem como vantagem o alcance direto do cérebro, contornando problemas de absorção gastrointestinal, a BHE, e o metabolismo de primeira passagem) (Muller et al., 2016).

2.2. Agonistas dos recetores da melatonina

A melatonina (N-acetyl-5-methoxytryptamine), derivada da serotonina, é uma hormona secretada pela epífise neural ou glândula pineal durante a noite e possui um papel fundamental na regulação fisiológica dos ritmos circadianos, incluindo o sono. Alterações no humor podem estar relacionados com a desregulação do sono, assim como alterações nos ritmos circadianos podem levar a disfunções a nível neurobiológico, que podem traduzir-se em sintomas depressivos. Estudos demonstraram que cerca de 70% dos indivíduos depressivos sofrem de alterações do sono (Dagyt et al., 2011; Laudon & Frydman-Marom, 2014).

É com base nesta relação bidirecional entre distúrbios mentais e do sono que surgem os agonistas dos recetores da melatonina. Estes são fármacos que atuam via estimulação dos recetores MT₁ e MT₂ (recetores melatoninérgicos) e bloqueio dos recetores 5-HT_{2c} (Dagyt et al., 2011; Laudon & Frydman-Marom, 2014).

A Agomelatina (Valdoxan[®], dose terapêutica de 25 mg) teve autorização de entrada no mercado na União Europeia em 2009 e é considerada um tratamento de segunda linha na depressão maior (Laudon & Frydman-Marom, 2014).

A Agomelatina além de permitir a normalização do padrão de sono dos doentes, tem também uma ação antidepressiva através do bloqueio dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2c}. Estudos demonstram ainda que esta tem a capacidade de contrariar as alterações induzidas pelo *stress* na neurogênese hipocampal (Laudon & Frydman-Marom, 2014).

Foi demonstrado que, comparativamente a outros grupos terapêuticos, este fármaco possui um menor risco de disfunção sexual. É necessário fazer uma monitorização mensal das transaminases séricas aquando da toma deste medicamento, uma vez que podem ser registadas alterações na função hepática (Laudon & Frydman-Marom, 2014).

2.3. ISRS e agonista parcial do recetor 5-HT₁

Tal como referido no subcapítulo 1.3., a pesquisa por novas moléculas antidepressivas tem como um dos principais objetivos melhorar a resposta clínica na fase inicial do tratamento (Brandon & McKay, 2015; Duman & Voleti, 2012; Hansson et al., 2010).

Estudos demonstraram que indivíduos que tomavam um ISRS como terapêutica antidepressiva, registavam apenas 47% de resposta ao tratamento na fase inicial e 33% de remissão total após 14 semanas. 90% dos indivíduos considerados estar em remissão completa, apresentavam ainda pelo menos um sintoma residual depressivo, o que podia levar a uma recaída (Khan, Sambunaris, Edwards, Ruth & Robinson, 2014).

Em 1991 surgiram evidências de que a associação de um agonista parcial dos recetores 5-HT₁ a um ISRS era uma possível alternativa a casos de depressão resistente a tratamento. Mais tarde, novos estudos comprovaram de que esta associação era mais benéfica do que uso de um ISRS isoladamente (Khan et al., 2014).

Avanços recentes nesta área permitiram a descoberta de uma nova molécula com ação antidepressiva: a Vilazodona (Viibryd[®]). Este fármaco atua como ISRS e agonista parcial do recetor 5-HT₁. Foi aprovado em 2011 pela FDA, para o tratamento da depressão maior em adultos e é atualmente comercializado nos Estados Unidos. A sua dose terapêutica é de 20-40 mg/dia (Durgam et al., 2016; Khan et al., 2014; Mathews, Gommoll, Chen, Nunez & Khan, 2015; Oosting et al., 2016).

A eficácia da Vilazodona foi comprovada em 2 ensaios de fase III randomizados, duplamente cego, controlado com placebo, durante 8 semanas. A Vilazodona foi bem

tolerada em ambos os estudos, e os sintomas típicos gastrointestinais foram moderados e transitórios. Comparativamente aos ISRS, este fármaco diminui o risco de disfunção sexual, efeito adverso que constitui o principal motivo de não aderência à medicação (Khan et al., 2014; Mathews et al., 2015; Oosting et al., 2016).

2.4. Antagonista dos recetores 5-HT_{3,7,1D}, agonista parcial do recetor 5-HT_{1B}, agonista do recetor 5-HT_{1A} e ISRS

Tal como referido no subcapítulo 1.3., foram descobertas evidências de que a associação de um antagonista dos auto-recetores 5-HT_{1A} a um inibidor do transportador da serotonina (5-HTT) aumentava numa fase mais precoce os níveis de 5-HT extracelular e levava a uma resposta clínica mais rápida, comparativamente ao uso isolado de um ISRS (David & Gardier, 2016; Sanchez et al., 2015).

Os auto-recetores 5-HT_{1A} têm um papel fundamental no processo de retrocontrolo da libertação de 5-HT numa fase inicial do tratamento. Com a sua dessensibilização numa fase crónica do tratamento, ocorre um aumento da neurotransmissão serotoninérgica (David & Gardier, 2016; Sanchez et al., 2015).

Estudos demonstraram ainda que o recurso a antagonistas totais não tem o efeito clínico pretendido, uma vez que o aumento da libertação da 5-HT por bloqueio dos auto-recetores é cancelada pela inibição dos recetores pós-sinápticos 5-HT_{1A}, que ocorre simultaneamente, pelo que a procura pela otimização de fármacos que atuem no recetor 5-HT_{1A} e concomitantemente no 5-HTT foi o maior desafio das pesquisas realizadas (Sanchez et al., 2015).

A Vortioxetina (Brintellix[®]) é um fármaco que possui um mecanismo multimodal, atuando em mais do que um alvo: é antagonista dos recetores 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, agonista parcial do recetor 5-HT_{1B}, agonista do recetor 5-HT_{1A} e inibidor do 5-HTT. A Vortioxetina foi aprovada pela FDA e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2013 para o tratamento da depressão maior. A sua dose terapêutica é de 5–20 mg/dia (Jacobsen, Harper, Chrones, Chan & Mahableshwarkar, 2015; Mahableshwarkar, Zajecka, Jacobson, Chen & Keefe, 2015; Sanchez et al., 2015).

A modulação vários recetores da 5-HT leva ao controlo de mais do que um mecanismo de *feedback* negativo envolvidos na função neuronal de áreas fundamentais do cérebro para o desenvolvimento de depressão maior. Estudos demonstraram que revela

boa tolerabilidade, uma diminuição do risco de disfunção sexual e da disrupção do sono. O efeito antagonista dos recetores 5-HT₃ leva não só à redução dos efeitos adversos gastrointestinais típicos da terapêutica antidepressiva (verificados com ISRS e ISRSN), mas também ao aumento de 5-HT extracelular conseguido através do bloqueio do 5-HTT. Pesquisas recentes demonstraram que este fármaco tem uma ação benéfica a nível cognitivo (Jacobsen et al., 2015; Mahableshwarkar et al., 2015; Sanchez et al., 2015).

3. Terapêuticas não farmacológicas

O número de estratégias não farmacológicas antidepressivas foi aumentando ao longo dos anos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estipula que o tratamento da depressão parece ser mais eficaz com a junção de apoio psicossocial básico e fármacos antidepressivos ou psicoterapia (como a terapia cognitivo-comportamental) (Andrews, Cuijpers, Craske, McEvoy & Titov, 2010; Marcus et al., 2012; Oestergaard & Møldrup, 2011).

Há evidências de que a associação de psicoterapia à terapêutica antidepressiva tem melhores resultados do que o tratamento farmacológico isolado. A psicoterapia consiste no uso da comunicação e relacionamento entre o terapeuta e o(s) paciente(s) no tratamento na área das doenças mentais. Está comprovado que livros e programas de autoajuda na internet, constituem uma mais valia no tratamento da depressão. As intervenções psicológicas incluem vários tipos de terapias, como terapia de compromisso e aceitação, terapia cognitiva, terapia cognitivo-comportamental, terapia interpessoal e terapias psicodinâmicas (Andrews et al., 2010; Cuijpers, Straten, Andersson & Oppen, 2008; Marcus et al., 2012; Mello, 2004; Nemeroff et al., 2003).

O acesso à terapia cognitivo-comportamental é limitado devido ao reduzido número de clínicas creditadas e aos próprios custos associados a este tipo de tratamento e à própria patologia (em alternativa a estas clínicas, surgiram programas computadorizados que prescindem do contacto pessoal com o médico, substituído por um acompanhamento à distância, através de chamadas telefónicas ou fóruns interativos) (Andrews et al., 2010; Marcus et al., 2012).

Cuijpers et al. (2008) não evidenciaram diferenças significativas entre os diferentes tipos de intervenções psicológicas. No entanto, a terapia interpessoal foi aquela que revelou ser mais eficaz entre os tratamentos.

Hirschfeld et al. (2010) demonstram ainda que o uso isolado da psicoterapia traz resultados melhores em casos de indivíduos com traumas infantis, como situações em que houve perda dos pais, abuso sexual ou negligência.

Várias estratégias não-verbais têm sido apontadas como benéficas no tratamento de sintomas depressivos, como o yoga, a terapia musical, e o exercício físico. O recurso a estas estratégias baseia-se no benefício que trazem ao nível da interação social e qualidade de vida, diminuindo os distúrbios emocionais (Steenhuis, Nauta, Bocking & Pijnenborg, 2015).

Field et al. (2012) reportaram que as terapias de massagem e o yoga são também benéficas nos casos de depressão durante a gravidez, tendo sido verificado diminuição dos casos de prematuridade e de baixo peso à nascença, algo comum em bebés de mães depressivas. Estas, além de serem acessíveis, são também uma boa alternativa para as grávidas que não fazem medicação antidepressiva (Field et al., 2012).

O yoga é uma das intervenções que tem ganho maior ênfase nos últimos tempos, sendo que não está padronizado nenhum tipo específico desta abordagem: pode variar entre exercícios de respiração e técnicas posturais ou intervenções mais completas (que incluem dieta e técnicas psico-espirituais); ser diária ou semanal; e ser feita em grupo ou individualmente. Os seus efeitos antidepressivos estão relacionados com a sua componente física (postural) e psicológica (meditação) e, tal como no exercício aeróbio, há a promoção da resistência e da força muscular e melhoria a nível cardiorrespiratório (Katuri et al., 2016; Khalsa, 2004; Naveen et al., 2013; Schuver & Lewis, 2016; Steenhuis et al., 2015). Recentemente, Schuver & Lewis (2016) realizaram um estudo que concluiu que o yoga diminui efetivamente os sintomas depressivos em mulheres com esta patologia. Tendo em consideração que esta atividade reduz o *stress*, e este tem um papel fulcral na depressão, esta pode constituir uma terapêutica alternativa a considerar (Uebelacker et al., 2010).

O profissional de saúde que acompanha o doente tem um papel imprescindível no controlo e aderência do doente à terapêutica, podendo ainda intervir nos comportamentos adicionais que este deve ter para além da terapêutica medicamentosa que segue (Oestergaard & Møldrup, 2011).

De todas as terapêuticas não farmacológicas, o exercício físico é aquele que possui maior número de investigações, e o próximo subcapítulo será dedicado a este tema.

3.1. Exercício físico

O efeito benéfico do exercício físico na depressão é sustentado por vários estudos científicos. Esta é uma das abordagens positivas da terapêutica não farmacológica, sendo uma mais valia quando usado simultaneamente com a terapêutica medicamentosa. Contudo, os mecanismos envolvidos não são ainda totalmente conhecidos (Balchin, Linde, Blackhurst, Rauch & Schönbacher, 2016; Eyre & Baune, 2012; Nyström, Neely, Hassmén & Carlbring, 2015; Schuch et al., 2016).

Existem teorias que defendem que o seu efeito se deve ao aumento da temperatura corporal e da maior oxigenação do córtex cerebral, a alterações no metabolismo das monoaminas (aumentando os níveis de serotonina no SNC, p. ex.), na função do eixo HPA (diminuindo os níveis basais de cortisol, p. ex.), nos fatores neurotróficos (aumentando os níveis de BDNF e a neurogênese, p. ex.) e na neuroinflamação (diminuindo os mediadores pró-inflamatórios) (Eyre & Baune, 2012).

O exercício afeta processos neuroimunes para os comportamentos depressivos associados ao *stress*, havendo uma diminuição de IL-6, IL-18, PCR e TNF- α (Eyre & Baune, 2012).

Foi demonstrado que o exercício físico traz não só benefícios a curto prazo, mas também a longo termo, como a redução da perda de massa óssea e muscular, do perímetro abdominal, da incapacidade funcional, dos pensamentos negativos e das doenças físicas e o aumento da força, da coordenação, da flexibilidade e do equilíbrio, regularizando os valores de IMC (índice de massa corporal), do peso corporal, e melhorando o perfil lipídico e o controlo glicémico. O exercício físico promove resultados positivos ao nível do bem-estar e do humor, diminuindo ou prevenindo o efeito de várias condições mentais, e contrariando o condicionamento físico característico da depressão (Abrantes et al., 2012; Branco et al., 2015; Moraes et al., 2007). Além disso, traz benefícios ao nível da autoconfiança, melhoria em termos de estratégias de *coping*³ e suporte social. O exercício tem ainda efeitos ao nível da plasticidade neural do hipocampo, reduzindo a perda de neurónios e mantendo a capacidade de memória (Duzel et al., 2016).

A falta de atividade física nos idosos constitui um fator de risco a nível cognitivo, e favorece o desenvolvimento de doenças crónicas, como doenças ao nível cardiovascular, cancros e síndromes depressivas (Branco et al., 2015; Duzel et al., 2016).

³estratégias para lidar com.

As síndromes depressivas estão muito associadas a perda de funcionalidade e ao sedentarismo, pelo que a procura por um comportamento mais ativo consiste numa mais valia na evolução positiva da doença. No entanto, apesar de muitos estudos realizados, ainda não é estabelecido de forma consensual o tipo (aeróbio ou anaeróbio), intensidade e duração ideal do exercício, o que pode representar um entrave ao nível do aconselhamento por parte de um profissional de saúde (Nyström et al., 2015; Stanton & Reaburn, 2014).

Perraton, Kumar & MacHotka (2010) demonstraram que deve ser realizado exercício aeróbio em três sessões de trinta minutos semanais com 60 a 80% da frequência máxima cardíaca, durante oito semanas. Stanton & Reaburn (2014), apoiam os resultados anteriores, mas evidenciam melhores resultados com uma maior frequência de sessões, exercícios mais longos e uma supervisão qualificada. A maioria dos estudos realizados indica que a frequência mínima dos exercícios deve ser de três vezes por semana, com sessões entre 30 a 45 minutos, num período de 12 a 16 semanas. Além disso, apesar de tanto o exercício aeróbio, como exercício anaeróbio terem evidenciado uma redução dos sintomas depressivos, várias pesquisas concluíram que é prescrito ou recomendado preferencialmente o exercício aeróbio, não sendo, no entanto, relevante o tipo de atividade realizada (caminhada, jogging ou ciclismo). Igualmente, tanto o exercício coletivo como o singular apresentaram relevância em termos de redução de sintomas, sendo que a principal diferença entre ambos é a componente motivacional que pode estar associada a um exercício em grupo (Branco et al., 2015; Danielsson, Noras, Waern & Carlsson, 2013; Nyström et al., 2015).

Kondo, Nakamura, Ishida & Shimada (2014) demonstraram recentemente que o recetor 5-HT₃ está implicado no processamento da neurogénese hipocampal e nos efeitos antidepressivos induzidos pelo exercício físico.

Conclui-se, portanto, que a importância do tipo de exercício físico não é o foco principal na melhoria dos sintomas, mas sim a realização de uma atividade física que trará ao doente efeitos benéficos, sobre os quais o profissional de saúde deve incentivar aquando do seu aconselhamento (Danielsson et al., 2013; Nyström et al., 2015).

CAPÍTULO IV – Conclusão

A depressão é o distúrbio mental com maior prevalência, afetando cerca de 16% da população mundial e com previsão de aumento nos anos futuros. Atualmente, as mulheres registam o dobro dos casos relativamente aos homens. No entanto, esta diferença de casos diagnosticados diminui quando os critérios de avaliação consideram outros fatores além da imagem social. A doença depressiva tem um cariz multifatorial, apresentando uma fisiopatologia complexa. As evidências mais relevantes quanto à sua origem estão relacionadas com uma alteração química por disfunção de diversos sistemas neurotransmissores (sobretudo do sistema serotoninérgico), e ainda com alterações morfológicas e histológicas, reveladas com as técnicas recentes de imagiologia cerebral. De facto, foram demonstradas alterações do processo de neurogénese no hipocampo, resultando numa atrofia e perda de neurónios e de células gliais nesta estrutura e alterações do córtex pré-frontal (Bansal et al., 2016; Cai et al., 2013; Duman & Voleti, 2012; Gordon & Goelman, 2016). Estudos recentes demonstraram que a amígdala pode ser importante na orientação do comportamento a fim de se alcançar objetivos distantes; um dos sintomas da depressão é a falta de interesse e motivação para planos futuros, tal pode ter na sua origem um mau funcionamento no circuito das recompensas e punições, fazendo com que a amígdala possa estar envolvida na doença (Hernádi et al., 2015; Mosher & Rudebeck, 2015). A melhor compreensão das funções das conexões cerebrais constitui então um importante avanço na área das estratégias de tratamento antidepressivo.

O sistema serotoninérgico tem projeções por múltiplas estruturas do encéfalo e medula espinal, estando implicado em desordens físicas e mentais quando alterado (Haberstick et al., 2016). No entanto, foi demonstrado que a hipótese da sua deficiência é demasiado simplista, na medida em que investigações recentes concluíram que os fármacos inibidores seletivos da serotonina (ISRS) não causam uma melhoria no humor em voluntários saudáveis, nem são eficazes em todos os doentes com depressão. A serotonina (5-HT) inibe pensamentos que se preveem desencadear estados afetivos negativos, menoriza pensamentos punitivos e favorece pensamentos positivos. Ou seja, não atua diretamente no humor, mas sim no enviesamento negativo do processamento de informação emocional, que predispõe o indivíduo a sofrer de depressão. Tal pode explicar

a demora na resposta ao tratamento, que pode surgir apenas algumas semanas ou até meses depois de ser iniciado (Cowen & Browning, 2015; Dayan & Huys, 2008).

Além da ação anteriormente conhecida do recetor pós-sináptico 5-HT_{1A} e dos auto-recetores somatodendríticos e pré-sinápticos 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B/1D} na concentração sináptica de 5-HT, estudos recentes revelaram que o recetor 5-HT₇ tem um papel importante na transmissão sináptica cerebral, sendo que antagonistas seletivos dos recetores 5-HT₇ mostraram ter efeitos ansiolíticos e antidepressivos em ratos, o que poderá dar origem a novas pesquisas (Nikiforuk, 2015).

A pesquisa de novos marcadores biológicos ou fisiológicos de vulnerabilidade à doença (como o antigénio melanoma gene-D1 e o polimorfismo no gene SLC6A4), e a melhor compreensão das funções das conexões cerebrais são um importante avanço na área das estratégias de tratamento antidepressivo (Bansal et al., 2016; Blier & El Mansari, 2013; Brandon & McKay, 2015; Goel et al., 2014; Zanos et al., 2016).

Outro importante alvo para o desenvolvimento de novos tratamentos é a modulação do eixo cérebro-intestino, uma vez que perturbações na composição do microbiota intestinal estão associadas a modelos animais de depressão e de *stress* crónico (Borre et al., 2014; Cryan & Dinan, 2012; Dinan & Cryan, 2013).

Outra via de investigação é a perceção do papel dos mediadores inflamatórios periféricos, que são elevados nos doentes deprimidos (Cowen & Browning, 2015).

A continuação da investigação sobre a organização, funcionamento e alterações dos sistemas envolvidos na depressão, o desenvolvimento de novos fármacos ou estudo adicional dos existentes, e o uso de tratamento não farmacológico que se revelou eficaz são imprescindíveis para a melhoria nos tratamentos. Contudo, a evolução da doença depende também da consciencialização desta por parte do doente, na medida em que o fará procurar ajuda, iniciar e ter uma melhor adesão à terapêutica e possibilitar um tratamento mais eficaz. Por isso, também o farmacêutico e demais profissionais de saúde tem um papel essencial na educação do doente quanto à sua depressão, estimulando-o para estratégias que contribuam para uma recuperação mais rápida e eventual prevenção de episódios futuros (Brown et al., 2007; Hansson et al., 2010).

Referências bibliográficas

Abdo, C. H. N. (2014). Transtorno disfórico pré-menstrual. *Diagnóstico e Tratamento*, 19(4), 182–186.

Abrantes, A. M., McLaughlin, N., Greenberg, B. D., Strong, D. R., Riebed, D., Mancebo, M., ... Brown, R. A. (2012). Design and rationale for a randomized controlled trial testing the efficacy of aerobic exercise for patients with obsessive-compulsive disorder. *Mental Health and Physical Activity*, 5(2), 155–165.
<http://doi.org/10.1016/j.mhpa.2012.06.002.Design>

Addis, M. E. (2008). Gender and depression in men. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 15(3), 153–168. <http://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2008.00125.x>

Aguiar, C. C., Castro, T. R., Carvalho, A. F., Vale, O. C., Sousa, F. C. & Vasconcelos, S. M. (2011). Drogas antidepressivas. *Acta Médica Portuguesa*, 24, 91–98.
Disponível em
<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/339/109>

Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 40(4), 219–21. <http://doi.org/10.1503/jpn.150205>

American Psychiatric Association. (2013). *Transtornos Depressivos - DSM – 5º Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM - V (5ª ed.)*. Porto Alegre: Artmed.

Andrews, G., Cuijpers, P., Craske, M. G., McEvoy, P. & Titov, N. (2010). Computer therapy for the anxiety and depressive disorders is effective, acceptable and practical health care: A meta-analysis. *PLoS One*, 5(10).
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0013196>

Andrews, P. W., Bharwani, A., Lee, K. R., Fox, M. & Thomson, J. A. (2015). Is

serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 51, 164–188.

<http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.018>

Araújo, Á. C. & Neto, F. L. (2014). A nova classificação americana para os transtornos mentais - o DSM-5. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, XVI(1), 67–82.

Balanescu, P., Botezat-Antonescu, I., Dima, C. & Sorel, E. (2016). Depression screening in primary care and correlations with comorbidities in Romania. *International Medical Journal*, 23(2), 128–131.

Balchin, R., Linde, J., Blackhurst, D., Rauch, H. L. & Schönbacher, G. (2016). Sweating away depression? The impact of intensive exercise on depression. *Journal of Affective Disorders*, 200, 218–221.

<http://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.030>

Bansal, R., Peterson, B. S., Gingrich, J., Hao, X., Odgerel, Z., Warner, V., ... Weissman, M. M. (2016). Serotonin signaling modulates the effects of familial risk for depression on cortical thickness. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 248, 83–93. <http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.01.004>

Blier, P. & El Mansari, M. (2013). Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 368, 20120536. <http://doi.org/10.1098/rstb.2012.0536>

Borre, Y. E., O’Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*, 20(9), 509–518.

<http://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>

Branco, J. C., Jansen, K., Sobrinho, J. T., Carrapatoso, S., Spessato, B., Carvalho, J., ...

- da Silva, R. A. (2015). Physical benefits and reduction of depressive symptoms among the elderly: results from the Portuguese “National Walking Program.” *Ciência & Saúde Coletiva*, 20(3), 789–95. <http://doi.org/10.1590/1413-81232015203.09882014>
- Brandon, N. J. & McKay, R. (2015). The cellular target of antidepressants. *Nature Neuroscience*, 18(11), 1537–1538. <http://doi.org/10.1038/nn.4144>
- Brown, C., Battista, D. R., Bruehlman, R. D., Dunbar-Jacob, J. & Thase, M. E. (2007). primary care patients’ personal illness models for depression: Relationship to coping behavior and functional disability. *General Hospital Psychiatry*, 29(6), 492–500. <http://doi.org/10.1126/scisignal.2001449>.Engineering
- Brown, M. T. & Bussell, J. K. (2011). Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clinic Proceedings*, 86(4), 304–314. <http://doi.org/10.4065/mcp.2010.0575>
- Brummett, B. H., Boyle, S. H., Siegler, I. C., Kuhn, C. M., Ashley-Koch, A., Jonassaint, C. R., ... Williams, R. B. (2008). Effects of environmental stress and gender on associations among symptoms of depression and the serotonin transporter gene linked polymorphic region (5-HTTLPR). *Behavior Genetics*, 38(1), 34–43. <http://doi.org/10.1007/s10519-007-9172-1>
- Cai, X., Kallarackal, A. J., Kvarita, M. D., Goluskin, S., Gaylor, K., Bailey, A. M., ... Thompson, S. M. (2013). Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression. *Nature Neuroscience*, 16(4), 464–472. <http://doi.org/10.1038/nn.3355>
- Carney, R. M. & Freedland, K. E. (2008). Depression in patients with coronary heart disease. *American Journal of Medicine*, 121(11B), 20–27. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.08.006>
- Carr, G. V. & Lucki, I. (2011). The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: A review of animal studies. *Psychopharmacology*, 213, 265–287.

<http://doi.org/10.1007/s00213-010-2097-z>

Cersosimo, M. G. & Benarroch, E. E. (2015). Estrogen actions in the nervous system. *Neurology*, 85(3), 263–273. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001776>

Cheslack-Postava, K., Keyes, K. M., Lowe, S. R. & Koenen, K. C. (2015). Oral contraceptive use and psychiatric disorders in a nationally representative sample of women. *Archives of Women's Mental Health*, 18(1), 103–111. <http://doi.org/10.1038/jid.2014.371>

Coleman, J. A., Green, E. M. & Gouaux, E. (2016). X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. *Nature*, 532, 334–339. <http://doi.org/10.1038/nature17629>

Córdova-Palomera, A., Fatjó-Vilas, M., Gastó, C., Navarro, V., Krebs, M. & Fañanás, L. (2015). Genome-wide methylation study on depression: differential methylation and variable methylation in monozygotic twins. *Translational Psychiatry*, 5. <http://doi.org/10.1038/tp.2015.49>

Correia, K. M. L. & Borloti, E. (2011). Mulher e depressão: Uma análise comportamental-contextual. *Acta Comportamentalia*, 19(3), 359–373.

Cowen, P. (2008). Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(9), 433–436. <http://doi.org/10.1016/j.tips.2008.05.004>

Cowen, P. & Browning, M. (2015). What has serotonin to do with depression? *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 14(2), 158–60. <http://doi.org/10.1002/wps.20229>

Cowen, P. & Sherwood, A. C. (2013). The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(7), 575–83.

<http://doi.org/10.1177/0269881113482531>

Cryan, J. F. & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701–712. <http://doi.org/10.1038/nrn3346>

Cuijpers, P., Straten, A., Andersson, G. & Oppen, P. (2008). Psychotherapy for depression in adults: A meta-analysis of comparative outcome studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(6), 909–922. <http://doi.org/10.1037/a0013075>.

Dagyt, G., Crescente, I., Postema, F., Seguin, L., Gabriel, C., Mocaër, E., ... Koolhaas, J. M. (2011). Agomelatine reverses the decrease in hippocampal cell survival induced by chronic mild stress. *Behavioural Brain Research*, 218(1), 121–128. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.045>

Danielsson, L., Noras, A. M., Waern, M. & Carlsson, J. (2013). Exercise in the treatment of major depression: A systematic review grading the quality of evidence. *Physiotherapy Theory and Practice*, 29(8), 573–85. <http://doi.org/10.3109/09593985.2013.774452>

David, D. J. & Gardier, A. M. (2016). Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: Application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*, 42(3), 255–263. <http://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012>

Dayan, P. & Huys, Q. J. M. (2008). Serotonin, inhibition, and negative mood. *PLoS Computational Biology*, 4(2). <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0040004>

Dinan, T. G. & Cryan, J. F. (2013). Melancholic microbes: A link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterology and Motility*, 25, 713–719. <http://doi.org/10.1111/nmo.12198>

Du, X. & Pang, T. Y. (2015). Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology

mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? *Frontiers in Psychiatry*, 6, 1–33. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00032>

Duman, R. S. & Voleti, B. (2012). Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: Novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 47–56. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.004>

Durgam, S., Gommoll, C., Forero, G., Nunez, R., Tang, X., Mathews, M. & Sheehan, D. (2016). Efficacy and safety of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2012, 1–8.

Duzel, E., Praag, H. & Sendtner, M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*, 139(3), 662–673. <http://doi.org/10.1093/brain/awv407>

Essau, C. A., Lewinsohn, P. M., Seeley, J. R. & Sasagawa, S. (2010). Gender differences in the developmental course of depression. *Journal of Affective Disorders*, 127, 185–190. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.016>

Eyre, H. & Baune, B. T. (2012). Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(2), 251–266. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.09.015>

Feighner, J. P., Boyer, W. F. & Herbstein, J. (1993). New antidepressants. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 32, 165–177.

Field, T., Diego, M., Hernandez-Reif, M., Medina, L., Delgado, J. & Hernandez, A. (2012). Yoga and massage therapy reduce prenatal depression and prematurity. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 16(2), 204–209. <http://doi.org/10.1016/j.jbmt.2011.08.002>

Fleurantin, Y. (2013). The effects of stigma on health service utilization and health

outcomes among adults with chronic depression. *Journal of the New York State Nurses Association*, 44(2), 40–45.

Fonslow, B. R., Stein, B. D., Webb, K. J., Xu, T., Choi, J., Kyu, S. & Iii, J. R. Y. (2011). The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 444–454. <http://doi.org/10.1038/nmeth.2250>. Digestion

Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Donohoe, G., Bondy, B., Reiser, M., ... Meisenzahl, E. M. (2010). Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 35(6), 1383–1390. <http://doi.org/10.1038/npp.2010.8>

Furukawa, T. A., Salanti, G., Atkinson, L. Z., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., ... Geddes, J. R. (2016). Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: Protocol for a network meta-analysis. *BMJ*, 6, 1–11. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010919>

Gillies, G. E. & McArthur, S. (2010). Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: A case for sex-specific medicines. *Pharmacological Reviews*, 62(2), 155–198. <http://doi.org/10.1124/pr.109.002071>

Goel, N., Innala, L. & Viau, V. (2014). Sex differences in serotonin (5-HT) 1A receptor regulation of HPA axis and dorsal raphe responses to acute restraint. *Psychoneuroendocrinology*, 40(1), 232–241. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.11.020>

Gordon, J. L. & Girdler, S. S. (2014). Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression. *Curr Psychiatry Rep*, 16(12), 517. <http://doi.org/10.1007/s11920-014-0517-1>

Gordon, N. & Goelman, G. (2016). Understanding alterations in serotonin connectivity

in a rat model of depression within the monoamine-deficiency and the hippocampal-neurogenesis frameworks. *Behavioural Brain Research*, 296, 141–148. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.09.013>

Grace, A. A. (2016). Developmental dysregulation of the dopamine system and the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 273–294. <http://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>

Haase, J. & Brown, E. (2015). Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression - A central role for the serotonin transporter? *Pharmacology and Therapeutics*, 147, 1–11. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.10.002>

Haberstick, B. C., Boardman, J. D., Wagner, B., Smolen, A., Hewitt, J. K., Killea-Jones, L. A., ... Mullan Harris, K. (2016). Depression, stressful life events, and the impact of variation in the serotonin transporter: Findings from the National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health (Add Health). *PloS One*, 11(3), e0148373. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0148373>

Hansson, M., Chotai, J. & Bodlund, O. (2010). Patients' beliefs about the cause of their depression. *Journal of Affective Disorders*, 124, 54–59. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.10.032>

Hellwig, S., Brioschi, S., Dieni, S., Frings, L., Masuch, A., Blank, T. & Biber, K. (2015). Altered microglia morphology and higher resilience to stress-induced depression-like behavior in CX3CR1-deficient mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 55, 126–137. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.11.008>

Hernádi, I., Grabenhorst, F. & Schultz, W. (2015). Planning activity for internally generated reward goals in monkey amygdala neurons. *Nature Neuroscience*, 18(3), 1–13. <http://doi.org/10.1038/nn.3925>

Hirschfeld, R., Dunner, D., Keitner, G., Klein, D. N., Koran, L. M., Kornstein, S. G., ...

- Keller, M. B. (2002). Does psychosocial functioning improve independent of depressive symptoms? A comparison of nefazodone, psychotherapy, and their combination. *Biological Psychiatry*, 51(2), 123–133.
- Jacobsen, P. L., Harper, L., Chrones, L., Chan, S. & Mahableshwarkar, A. R. (2015). Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: Results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 255–64.
<http://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000081>
- Juruena, M. F., Cleare, A. J. & Pariante, C. M. (2004). O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(3), 189–201.
<http://doi.org/10.1590/S1516-44462004000300009>
- Justo, L. P. & Calil, H. M. (2006). Depressão - O mesmo acometimento para homens e mulheres? *Revista de Psiquiatria Clínica*, 33(2), 74–79.
<http://doi.org/10.1590/S0101-60832006000200007>
- Katuri, K. K., Dasari, A. B., Kurapati, S., Vinnakota, N. R., Bollepalli, A. C. & Dhulipalla, R. (2016). Association of yoga practice and serum cortisol levels in chronic periodontitis patients with stress-related anxiety and depression. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(1), 7–14.
<http://doi.org/10.4103/2231-0762.175404>
- Kepser, L. J. & Homberg, J. R. (2015). The neurodevelopmental effects of serotonin: A behavioural perspective. *Behavioural Brain Research*, 277, 3–13.
<http://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.022>
- Kessler, R. C. & Bromet, E. J. (2011). The epidemiology of depression across cultures. *BMC Med. Clin. N. Am. Annu Rev Public Health. Author Manuscript Annu Rev Public Health*, 9(34), 901–14. <http://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>

- Khalsa, S. B. S. (2004). Yoga as a therapeutic intervention: A bibliometric analysis of published research studies. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 48(3), 269–285. <http://doi.org/10.1089/acm.2015.0057>
- Khan, A., Sambunaris, A., Edwards, J., Ruth, A. & Robinson, D. S. (2014). Vilazodone in the treatment of major depressive disorder: efficacy across symptoms and severity of depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 29(2), 86–92. <http://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000016>
- Khan, F. & Bernadt, M. (2011). Intense suicidal thoughts and self-harm following escitalopram treatment. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 33(1), 74. <http://doi.org/10.4103/0253-7176.85400>
- Kondo, M., Nakamura, Y., Ishida, Y. & Shimada, S. (2014). The 5-HT₃ receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. *Molecular Psychiatry*, 1–10. <http://doi.org/10.1038/mp.2014.153>
- Kraehenmann, R., Schmidt, A., Friston, K., Preller, K. H., Seifritz, E., Vollenweider, F. X., ... Roberts, A. C. (2015). Role of Central Serotonin in Anticipation of rewarding and punishing outcomes: Effects of selective amygdala or orbitofrontal 5-HT depletion. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 25(9), 3064–76. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhu102>
- Kroeze, Y., Zhou, H. & Homberg, J. R. (2012). The genetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, 136(3), 375–400. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.08.015>
- Laudon, M. & Frydman-Marom, A. (2014). Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(9), 15924–15950. <http://doi.org/10.3390/ijms150915924>
- Layan, Z., Tao, Z., Yanhong, H. & Eliot, S. (2016). A study of depression screening in primary care settings of China. *Biological Psychiatry*, 23(2), 119–121. Disponível

em <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=71434471>

Leventhal, H., Diefenbach, M. & Leventhal, E. A. (1992). Illness cognition: Using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cognitive Therapy and Research*, 16(2), 143–163.
<http://doi.org/10.1007/BF01173486>

Li, Y., Li, L., Stephens, M. J., Zenner, D., Murray, K. C., Winship, I. R. & Bennett, D. J. (2014). Synthesis, transport, and metabolism of serotonin formed from exogenously applied 5-HTP after spinal cord injury in rats. *Journal of Neurophysiology*, 111(1), 145–163.

Lima, F. B., Centeno, M. L., Costa, M. E., Reddy, A. P., Judy, L. & Bethea, C. L. (2009). Stress sensitive female macaques have decreased Fev and serotonin-related gene expression that is not reversed by citalopram. *Neuroscience*, 164(2), 676–691.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.010.Stress>

Lippiello, P., Hoxha, E., Speranza, L., Volpicelli, F., Ferraro, A., Leopoldo, M., ... Miniaci, M. C. (2016). The 5-HT7 receptor triggers cerebellar long-term synaptic depression via PKC-MAPK. *Neuropharmacology*, 101, 426–438.
<http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.019>

Luna, R. A. & Foster, J. A. (2015). Gut brain axis: Diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 35–41. <http://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.10.007>

Mahableshwarkar, A. R., Zajecka, J., Jacobson, W., Chen, Y. & Keefe, R. S. (2015). A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(8), 2025–37. <http://doi.org/10.1038/npp.2015.52>

- Marcus, M., Yasamy, M. T., Ommeren, M., Chisholm, D. & Saxena, S. (2012). Depression, a global public health concern. *WHO Department of Mental Health and Substance Abuse*, 6–8. Disponível em http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf
- Martin, L. A., Neighbors, H. W. & Griffith, D. M. (2013). The Experience of symptoms of depression in men vs women. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1100. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1985>
- Mathews, M., Gommoll, C., Chen, D., Nunez, R. & Khan, A. (2015). Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40mg in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(2), 67–74. <http://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000057>
- McEwen, B. S., Akama, K. T., Spencer-Segal, J. L. & Milner, T. A. (2012). Estrogen effects on the brain: Actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behavioral Neuroscience*, 126(1), 4–16. <http://doi.org/10.1037/a0026708>. Estrogen
- Mehta, C. P., Desale, A. V, Kakrani, V. A. & Bhawalkar, J. S. (2016). Economic Dependency and Depression in Elderly. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University*, 5(1), 100–110.
- Mello, A. F., Juruena, M. F., Pariante, C. M., Tyrka, A. R., Price, L. H., Carpenter, L. L. & Del Porto, J. A. (2007). Depressão e estresse: Existe um endofenótipo? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29, s13–s18. <http://doi.org/10.1590/S1516-44462007000500004>
- Mello, M. F. (2004). Terapia interpessoal: Um modelo breve e focal. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(2), 124–130. <http://doi.org/10.1590/S1516-44462004000200010>
- Moraes, H., Deslandes, A., Ferreira, C., Pompeu, F. A. M. S., Ribeiro, P. & Laks, J. (2007). O exercício físico no tratamento da depressão em idosos: Revisão

- sistemática. *Revista de Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul*, 29(1), 70–79.
<http://doi.org/10.1590/S0101-81082007000100014>
- Moreno, R. A., Moreno, D. H. & Soares, M. B. de M. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, 24–40.
<http://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>
- Mosher, C. P. & Rudebeck, P. H. (2015). The amygdala accountant: New tricks for an old structure. *Nature Neuroscience*, 18(3), 324–325.
<http://doi.org/10.1038/nn.3949>
- Mouri, A., Ikeda, M., Koseki, T., Iwata, N. & Nabeshima, T. (2016). The ubiquitination of serotonin transporter in lymphoblasts derived from fluvoxamine-resistant depression patients. *Neuroscience Letters*, 617, 22–26.
<http://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.064>
- Mouri, A., Sasaki, A., Watanabe, K., Sogawa, C., Kitayama, S., Mamiya, T., ... Nabeshima, T. (2012). MAGE-D1 Regulates Expression of Depression-Like Behavior through Serotonin Transporter Ubiquitylation. *Journal of Neuroscience*, 32(13), 4562–4580. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6458-11.2012>
- Msetfi, R. M., Kumar, P., Harmer, C. J. & Murphy, R. A. (2016). SSRI enhances sensitivity to background outcomes and modulates response rates: A randomized double blind study of instrumental action and depression. *Neurobiology of Learning and Memory*, 131, 1–7. <http://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.03.004>
- Muller, J., Pentylala, S., Dilger, J. & Pentylala, S. (2016). Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(3), 185–192. <http://doi.org/10.1177/2045125316631267>
- Nature Publishing Group. (2004). Energizing depression research. *Nature Neuroscience*, 7(8), 787. <http://doi.org/10.1038/nn0804-787>

Naveen, G. H., Thirthalli, J., Rao, M. G., Varambally, S., Christopher, R. & Gangadhar, B. N. (2013). Positive therapeutic and neurotropic effects of yoga in depression: A comparative study. *Indian Journal of Psychiatry*, 55(3), S400–S404.
<http://doi.org/http://doi.org/10.4103/0019-5545.116313>

Nemeroff, C. B., Heim, C. M., Thase, M. E., Klein, D. N., Rush, J. A., Schatzberg, A. F., ... Keller, M. B. (2003). Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24), 14293–14296. <http://doi.org/10.1073/pnas.2336126100>

Nikiforuk, A. (2015). Targeting the serotonin 5-HT₇ receptor in the search for treatments for CNS disorders: Rationale and progress to date. *CNS Drugs*, 29(4), 265–275. <http://doi.org/10.1007/s40263-015-0236-0>

Nyström, M. B. T., Neely, G., Hassmén, P. & Carlbring, P. (2015). Treating major depression with physical activity: A systematic overview with recommendations. *Cognitive Behaviour Therapy*, 44(4), 341–352.
<http://doi.org/10.1080/16506073.2015.1015440>

O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32–48. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>

Oestergaard, S. & Møldrup, C. (2011). Improving outcomes for patients with depression by enhancing antidepressant therapy with non-pharmacological interventions: A systematic review of reviews. *Public Health*, 125(6), 357–367.
<http://doi.org/10.1016/j.puhe.2011.02.001>

Olivier, B. (2015). Serotonin: A never-ending story. *European Journal of Pharmacology*, 753, 2–18. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.031>

Oosting, R. S., Chan, J. S., Olivier, B., Banerjee, P., Choi, Y. K. & Tarazi, F. (2016).

- Differential effects of vilazodone versus citalopram and paroxetine on sexual behaviors and serotonin transporter and receptors in male rats. *Psychopharmacology*, 233(6), 1025–1034. <http://doi.org/10.1007/s00213-015-4198-1>
- Paoletti, P., Bellone, C. & Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(6), 383–400. <http://doi.org/10.1038/nrn3504>
- Perraton, L. G., Kumar, S. & MacHotka, Z. (2010). Exercise parameters in the treatment of clinical depression: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 16(3), 597–604. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01188.x>
- Prairie, B. A., Wisniewski, S. R., Luther, J. F., Sit, D. & Wisner, K. L. (2012). Postpartum lipid levels in women with major depression. *Journal of Women's Health (2002)*, 21(5), 534–8. <http://doi.org/10.1089/jwh.2011.3256>
- Prenderville, J. A., Kennedy, P. J., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. (2015). Adding fuel to the fire: The impact of stress on the ageing brain. *Trends in Neurosciences*, 38(1), 13–25. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2014.11.001>
- Proulx, C. D., Hikosaka, O. & Malinow, R. (2014). Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors. *Nature Neuroscience*, 17(9), 1–7. <http://doi.org/10.1038/nn.3779>
- Pusic, K. M., Pusic, A. D., Kemme, J. & Kraig, R. P. (2014). Spreading depression requires microglia and is decreased by their M2a polarization from environmental enrichment. *Glia*, 62(7), 1176–1194. <http://doi.org/10.1002/glia.22672>
- Samuels, B. A., Anacker, C., Hu, A., Levinstein, M. R., Pickenhagen, A., Tsetsenis, T., ... Hen, R. (2015). 5-HT1A receptors on mature dentate gyrus granule cells are critical for the antidepressant response. *Nature Neuroscience*, 18(11), 1606–1616.

<http://doi.org/10.1038/nm.4116>

Sanchez, C., Asin, K. E. & Artigas, F. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology and Therapeutics*, 145, 43–47. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>

Schloesser, R. J., Martinowich, K. & Manji, H. K. (2012). Mood-stabilizing drugs: Mechanisms of action. *Trends in Neurosciences*, 35(1), 36–46. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.009>

Schuch, F. B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Richards, J., Ward, P. B. & Stubbs, B. (2016). Exercise improves physical and psychological quality of life in people with depression: A meta-analysis including the evaluation of control group response. *Psychiatry Research*, 241, 47–54. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.054>

Schuver, K. J. & Lewis, B. A. (2016). Mindfulness-based yoga intervention for women with depression. *Complementary Therapies in Medicine*, 26, 85–91. <http://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.03.003>

Stanton, R. & Reaburn, P. (2014). Exercise and the treatment of depression: A review of the exercise program variables. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 17(2), 177–182. <http://doi.org/10.1016/j.jsams.2013.03.010>

Steenhuis, L. A., Nauta, M. H., Bocking, C. L. H. & Pijnenborg, G. H. M. (2015). Treating depressive symptoms in psychosis: A network meta-analysis on the effects of non-verbal therapies. *PLoS ONE*, 10(10), 1–19. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0140637>

Stephens, M. A. C. & Wand, G. (2012). Stress and the HPA axis: Role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Research: Current Reviews*, 34(4), 468–83. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.08.004>

Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., ... Koga, Y. (2004).

Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 5581, 263–275.

<http://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>

The National Institute for Health and Care Excellence. (2009). *The nice guideline on the treatment and management of depression in adults*. Londres, Inglaterra: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55364/>

Torner, L. (2016). Actions of prolactin in the brain: From physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 25.

<http://doi.org/10.3389/fendo.2016.00025>

Tsigos, C. & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865–871. [http://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00429-4](http://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4)

Uebelacker, L. A., Epstein-Lubow, G., Gaudiano, B. A., Tremont, G., Battle, C. L. & Miller, I. W. (2010). Hatha yoga for depression: Critical review of the evidence for efficacy, plausible mechanisms of action, and directions for future research. *J Psychiatr Pract*, 16(1), 22–33.

<http://doi.org/10.1097/01.pra.0000367775.88388.96.r00131746-201001000-00004>

Velde, S. V, Bracke, P. & Levecque, K. (2010). Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression.

Social Science and Medicine, 71(2), 305–313.

<http://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.03.035>

Webb, R., Kontopantelis, E., Doran, T., Qin, Pi., Creed, F. & Kapur, N. (2012). Suicide risk in primary care patients with major physical diseases. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 256–264.

World Health Organization (2016). Depression. Disponível em

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>

Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., ... Hsiao, E. Y.

(2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin

biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264–276. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>

Yirmiya, R., Rimmerman, N. & Reshef, R. (2015). Depression as a microglial disease.

Trends in Neurosciences, 38(10), 637–658.

<http://doi.org/10.1016/j.tins.2015.08.001>

Yokoyama, K., Yamada, T., Mitani, H., Yamada, S., Pu, S., Yamanashi, T., ... Kaneko,

K. (2015). Relationship between hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression. *Psychiatry Research*,

226, 494–498. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.01.026>

Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Georgiou, P., Fischell, J., Elmer, G. I., ... Gould,

T. D. (2016). NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 533, 1–18. <http://doi.org/10.1038/nature17998>